

Methodische und vorklinische Untersuchungen
zum Einfluss der Tumorbeweglichkeit
auf die 4D-Dosisverteilung
in der Strahlentherapie

Dissertation

vorgelegt der Fakultät für Informatik und Automatisierung
der Technischen Universität Ilmenau
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

von

Dipl.-Ing. Anne Richter

1. Gutachter: apl. Prof. Dr.-Ing. habil. Andreas Keller (TU Ilmenau)
2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Michael Flentje (Uniklinikum Würzburg)
3. Gutachter: Dr.-Ing. Jürgen Meyer (University of Canterbury, Christchurch, NZ)

Tag der Einreichung: 29.10.2011

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 20.04.2011

urn:nbn:de:gbv:ilm1-2011000120

Kurzzusammenfassung

Das Ziel der Arbeit bestand darin, die Folgen der Tumorbeweglichkeit auf die akkumulierte Energiedosis zu untersuchen. Dazu wurde die Tumorbeweglichkeit für unterschiedliche Entitäten und zu verschiedenen Zeitpunkten im Behandlungszeitraum erfasst und die akkumulierte Dosis basierend auf Patienten- und Phantommodellen rechnerisch und experimentell bestimmt.

Die größten Amplituden wurden für die atembedingte Tumorbewegung von Patienten mit kleinvolumigen pulmonalen Läsionen im Lungenunterlappen gemessen. Zudem konnten intrafraktionelle Variationen der Amplitude und Tumormittelposition beobachtet werden. Die interfraktionelle Volumenänderung des Tumors oder der umliegenden Organe beeinflusste die Lage der Organe zueinander.

Mit zwei methodischen Ansätzen (modell- und voxelbasierte Methode) konnte die Auswirkung der Bewegung von Lungentumoren auf die akkumulierte Dosis berechnet werden. Die Tumorbewegung bewirkte eine Verwischung von steilen Dosisgradienten und damit eine Reduktion der Dosis am Zielvolumenrand. Durch eine systematische Variation von Bewegungsparametern konnten wesentliche Einflussgrößen auf die akkumulierte Dosis bestimmt werden: Amplitude, Form des Bewegungsmusters und Steilheit des Dosisgradienten. Für die Kompensation dieses bewegungsbedingten Dosisverlusts wurde gezeigt, dass kleinere Sicherheitssäume ausreichen, wenn anstatt des Internal Target Volume (ITV) Konzepts das entwickelte optimierte Zielvolumen (OPT) Konzept angewandt wird.

Zusätzlich wurden in einer Phantomstudie unterschiedliche Bewegungsszenarien und Kompensationstechniken experimentell realisiert, um den Einfluss der Bewegung auf die Bildgebung, Dosisberechnung und -messung zu bestimmen. Die beiden vorgestellten Berechnungsmodelle liefern eine gute Näherung zur Dosismessung, aber die voxelbasierte Dosisakkumulation zeigte eine bessere Übereinstimmung mit der gemessenen Dosis.

Abstract

The aim of the work was to investigate the influence of tumour motion on the accumulated (absorbed) dose. The tumour motion was assessed for different entities and at different time periods during the treatment. The accumulated dose was determined by means of calculations and measurements.

The largest tumour motion amplitudes were determined for patients with small pulmonary lesions in the inferior part of the lung during breathing. An intrafractional variation of amplitudes and tumour mean position was observed for these patients. Interfractional changes of the tumour volume or the surrounding organs affected the position of organs.

The influence of lung tumour motion on the accumulated dose was calculated employing two methods (model based and voxel based method). Tumour motion resulted in a blurring of steep dose gradients and a reduction of dose at the periphery of the target. A systematic variation of motion parameters allowed the determination of main influence parameters on the accumulated dose. The key parameters with the largest influence on dose are amplitude and pattern of motion and steepness of the (planned) dose gradient. Investigations on necessary safety margins to compensate the dose reduction have shown that smaller safety margins are sufficient, if the developed OPT concept (with optimized treatment margins) is used instead of the Internal Target Volume (ITV) concept.

Different motion scenarios and compensation techniques were realized in a phantom study to investigate the influence of motion on image acquisition, dose calculation and dose measurement. Both methods for dose calculation offer a good approximation of the measured dose but the voxel based method showed better agreement with the measured dose.

Danksagung

Ohne eine vielseitige Unterstützung wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Darum möchte ich allen danken, die zu dieser Dissertation beigetragen und mich unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr.-Ing. Keller für die Betreuung der Promotion und Begutachtung der Dissertation von Seiten der Technischen Universität Ilmenau sowie für die konstruktiven didaktischen Hinweise bei der Bearbeitung des Promotionsthemas.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Flentje für die Begutachtung der Arbeit von medizinischer Seite. Er gab mir die Möglichkeit, als Medizinphysikerin am Universitätsklinikum Würzburg zu arbeiten und somit sämtliche Geräte und Messeinrichtungen der Klinik zu nutzen.

Ebenso danken möchte ich Dr.-Ing. Jürgen Meyer für die Übernahme des Gutachtens und für die motivierenden Ratschläge per Email und Telefonkonferenz.

Ein Dankeschön gilt allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Würzburg für die Hinweise und Unterstützung bei der Bewältigung der Routineaufgaben in der Klinik. Meinem Kollegen Dr. rer. nat. Jürgen Wilbert danke ich für die Mitarbeit bei zahlreichen Messungen zu ungewöhnlichen Tageszeiten und für die fachliche Unterstützung beim Entwurf meiner Arbeit. Ein Dank geht auch an PD Dr. med. Matthias Guckenberger für die kreativen Beiträge und die Hilfe beim Publizieren. Dr. rer. nat. Mark Gainey danke ich für das geduldige Korrekturlesen in englischer Sprache. Der mechanischen Werkstatt danke ich für die Konstruktion des Phantoms.

Meinen Freunden Dr med. Bülent Polat, Dr. med. Sonja Maisch und Susanne Frink danke ich für die netten Gespräche und die Aufmunterungen in schwierigen Phasen. Schließlich danke ich meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben, wodurch es mir überhaupt erst möglich war, diesen Weg einzuschlagen. Zu guter Letzt möchte ich mich herzlich bei meinem Freund Patrick Beßler bedanken, der stets ein geduldiger Zuhörer war und mich durch die Hoch- und Tiefphasen begleitet hat und somit einen sehr großen Anteil am erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit hat.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
2 Problemanalyse	5
2.1 <i>Definition Tumorbeweglichkeit</i>	5
2.1.1 Ursachen der Bewegung	5
2.1.2 Klassifizierung der Bewegung	7
2.2 <i>Erfassung der Bewegung</i>	10
2.2.1 Indirekte Messmethoden	10
2.2.2 Direkte Messmethoden	12
2.3 <i>Allgemeine Dosisberechnung</i>	17
2.3.1 Physikalische Parameter	18
2.3.2 Biologische Parameter	20
2.3.3 Formen der Dosisverschreibung	21
2.4 <i>Dosisberechnung bei Bewegung</i>	23
2.4.1 Aufenthaltswahrscheinlichkeit	23
2.4.2 Deformationsmatrizen	24
2.4.3 Dosisakkumulation	26
2.5 <i>Strategien der Bewegungskompensation</i>	28
2.5.1 Bildgebung	29
2.5.2 Positionierung, Fixierung	29
2.5.3 Sicherheitssäume	32
2.5.4 Adaptive Planung und Bestrahlung	33
2.5.5 Prädiktive Modellierung	35
2.6 <i>Abschließende Bemerkung</i>	36
3 Präzisierte Aufgabenstellung	37
4 Erfassung der Bewegung	39
4.1 <i>Techniken der Bewegungserfassung</i>	39
4.1.1 Intrafraktionelle Variationen	40
4.1.2 Interfraktionelle Variationen	41
4.1.3 Verwendete Gerätetechnik und Software	41
4.2 <i>Erfassung und Evaluierung der Bewegung</i>	42
4.2.1 Atembeweglichkeit beim Mamma-Karzinom	43
4.2.2 Atembeweglichkeit von pulmonalen Läsionen	45
4.2.3 Positionierungsgenauigkeit	53
4.2.4 Veränderte Organfüllung	56
4.2.5 Tumorregress	59
4.3 <i>Diskussion der Tumorbeweglichkeit</i>	61

5	Dosisakkumulation	65
5.1	<i>Methodische Vorüberlegungen</i>	65
5.2	<i>Modellbasierte Dosisakkumulation</i>	67
5.2.1	Methodik modellbasierte Dosisakkumulation	67
5.2.2	Einflussfaktoren auf die akkumulierte Dosis	72
5.2.3	Ergebnisse der Simulation	74
5.3	<i>Voxelbasierte Dosisakkumulation</i>	80
5.3.1	Methodik der Dosisakkumulation	80
5.3.2	Dosimetrische Auswirkungen - intrafraktionell	82
5.3.3	Dosimetrische Auswirkungen - interfraktionell	88
5.4	<i>Diskussion der dosimetrischen Auswirkungen</i>	93
6	Experimentelle Evaluierung	97
6.1	<i>Methodische Vorüberlegungen</i>	97
6.1.1	Phantomaufbau	98
6.1.2	Variation Bewegungsparameter	99
6.1.3	4D CT-Bildgebung	103
6.1.4	Dosisberechnung und Dosismessung	105
6.2	<i>Ergebnisse der Bewegungsphantomstudie</i>	108
6.2.1	Bewegungserfassung	108
6.2.2	Berechnung der akkumulierten Dosis	111
6.2.3	Messung der akkumulierten Dosis	118
6.2.4	Vergleich Dosisberechnung und -messung	121
6.2.5	Abschätzung der Messunsicherheiten	129
6.3	<i>Diskussion der Phantomstudie</i>	132
7	Zusammenfassung	137
7.1	<i>Erzielte Ergebnisse</i>	137
7.2	<i>Hinweise zur weiteren Themenbearbeitung</i>	141
8	Literaturverzeichnis	143
9	Anhang: Zahlenwerte	155
	Anhang: Im Rahmen dieser Arbeit zitierte Publikationen des Autors	159
	Thesen	161
	Erklärung zur Selbständigkeit	163

Abkürzungsverzeichnis

4D CT	atemgetriggerte Computertomographie
4D	vierdimensional
3D	dreidimensional
A	Amplitude
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
AP	anterior-posterior
CC	Korrelationskoeffizient
CRT	konformale Strahlentherapie
CT	Computertomographie
CTV	Clinical Target Volume
D99	Dosiswert, mit dem 99 % des Volumens erfasst werden
D95	Dosiswert, mit dem 95 % des Volumens erfasst werden
D _{acc}	Akkumulierte Dosis
D _{Min}	Minimumdosis
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EBS	Elastic Body Splines
ED	Einzeldosis
GD	Gesamtdosis
GTV	Gross Tumour Volume
fps	Frames per Second (Bildwiederholrate)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IK	Ionisationskammer
IR	Infrarot
ITV	Internal Target Volume
m	Margin, Sicherheitssaum
MLC	Multi-Leaf-Collimator (Multi-Lamellen-Kollimator)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	Mittelwert

P105	Verschreibungstyp für Dosis-Inhomogenität Herdrandosis 100 %, zentrale Dosis 105 %
P125	Verschreibungstyp für Dosis-Inhomogenität Herdrandosis 100 %, zentrale Dosis 125 %
P150	Verschreibungstyp für Dosis-Inhomogenität Herdrandosis 100 %, zentrale Dosis 150 %
PDF	Probability Distribution Function Aufenthaltswahrscheinlichkeitsfunktion
PTV	Planning Target Volume
PTV _{Shrink}	um 5 mm verkleinertes Zielvolumen
SI	superior-inferior
STD	Standardabweichung
STD _{PDF}	Streuung des Bewegungsmusters
NTCP	Normal-Gewebe-Komplikations-Wahrscheinlichkeit
TCP	Tumor-Kontroll-Wahrscheinlichkeit
T _{cycle}	Dauer eines Atemzyklus
TPS	Thin-Plate Spline
W	Wendland-Funktionen
v	Geschwindigkeit
X	Tumorposition

1 Einleitung

Das Ziel der Strahlentherapie ist eine möglichst hohe lokale Tumorkontrolle zu erreichen und gleichzeitig die Nebenwirkung im umliegenden Gewebe zu minimieren. Die Durchführung einer Strahlentherapie erfolgt üblicherweise nach vorgegebenen Protokollen, die eine Maximierung der therapeutischen Breite (Verhältnis Wirkungen zu Nebenwirkungen) zum Ziel haben. Nach der Zielvolumendefinition wird während der Bestrahlungsplanung eine patientenspezifische Feldkonfiguration erarbeitet, die eine definierte Energiedosis im Tumorbereich konzentrieren und das umliegende Gewebe schonen soll. Die Bedeutung von Lagerungs- und Bewegungsunsicherheiten bei der Bestrahlungapplikation ist aufgrund der Entwicklung moderner Bestrahlungstechniken gestiegen, weil sehr steile Energiedosisgradienten zwischen Zielvolumen und umliegendem Gewebe realisiert werden können. Zudem hat sich die bildgestützte Strahlentherapie in den letzten Jahren stark entwickelt und in der klinischen Routine etabliert. Mit den unterschiedlichen Bildgebungsverfahren ist es möglich, die Lagerungs- und Bewegungsunsicherheiten für ein breites Patientenkollektiv zu erfassen und zu analysieren.

Die Entwicklung von Bestrahlungsgeräten und -techniken begann Anfang des 20. Jahrhunderts. Bis Mitte des 20. Jahrhunderts wurden Röntgen-Bestrahlungsgeräte verwendet, die mit niederenergetischer Strahlung (bis 300 kV) arbeiten. Erstmals wurde 1948 über die Entwicklung eines Linearbeschleunigers (nach dem Wanderwellenprinzip) berichtet (Fry *et al.*, 1948). Mit der Entwicklung der Hochenergie-Strahlentherapie konnte ultraharte Bremsstrahlung (4-35 MV) erzeugt werden. Im Vergleich zu der niederenergetischen Strahlung im kV-Bereich weist die ultraharte Bremsstrahlung eine schärfere Bündelung der Strahlen und eine erhöhte Energiedosis in der Tiefe auf. Damit können tiefer liegende Zielvolumina mit einer verbesserten Schonung des umliegenden Gewebes behandelt werden. Dieser Vorteil führte zu einer Etablierung des Linearbeschleunigers in der Strahlentherapie.

Die Entwicklung des Multi-Leaf-Kollimators (MLC) ab 1980 ermöglicht die Feldform für jeden Patienten individuell an das Zielvolumen anzupassen und die Fluenz des Photonen-Strahls zu modulieren (Brahme, 1987; Sofia, 1979). Die Idee der Intensitäts-

Modulierten Strahlentherapie wurde 1982 von Brahme entwickelt und später in den 90er Jahren technisch realisiert (Bortfeld *et al.*, 1990; Brahme *et al.*, 1982; Webb, 1991), mit der Zielstellung eine hochkonformale Energiedosisverteilung zu generieren. Eine hochkonformale Technik ist durch steile Energiedosisgradienten zwischen Zielvolumen und gesundem Gewebe charakterisiert. Diese führen bereits bei kleinen Lageunsicherheiten und Bewegungen zu einer unerwünscht höheren Energiedosisbelastung des gesunden Gewebes und einem Energiedosisverlust im Zielvolumen. Die hochkonformalen Energiedosisverteilungen sind somit sensibler gegen Veränderung in der Patientengeometrie und erfordern eine präzise und reproduzierbare Patientenpositionierung. Abbildung 1.1 zeigt Beispiele für Intensitäts-Modulierte Energiedosisverteilungen, wobei sich der Hochenergiedosisbereich möglichst eng an das Zielvolumen anpasst und umliegende Risikoorgane stark geschont werden.

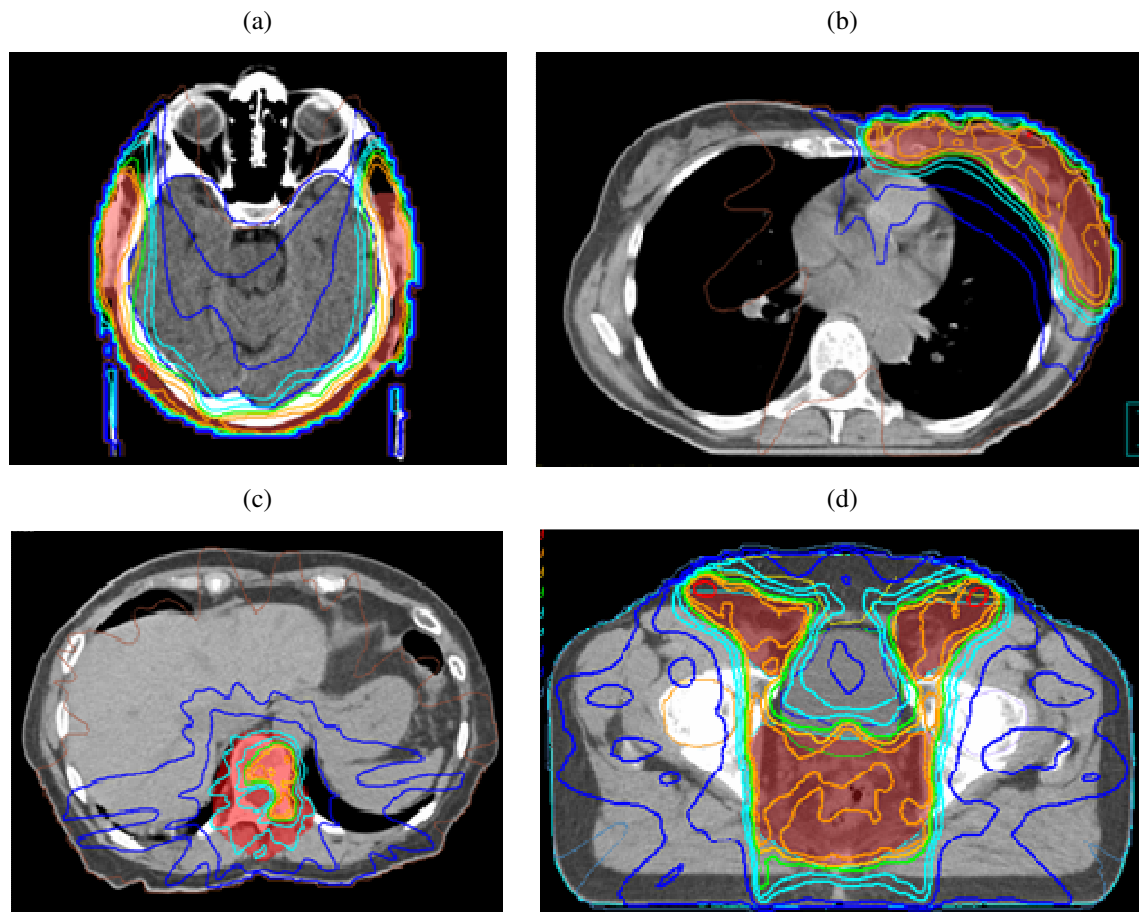


Abbildung 1.1 Beispiele von hochkonformalen Energiedosisverteilungen für Patienten mit (a) Zylindrom, (b) Mamma-Karzinom, (c) Wirbelkörper-Metastase und (d) Anal-Karzinom

Aufbau der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Auswirkung der Tumorbeweglichkeit auf die akkumulierte Energiedosis während der strahlentherapeutischen Behandlung bestimmt werden. Die Bewegungsunsicherheit nimmt Einfluss auf die Genauigkeit während der Bildgebung, Planung und Behandlung. Nachdem in Kapitel 2 die Grundlagen der Bewegungserfassung und Energiedosisberechnung behandelt werden, wird in Kapitel 3 die Aufgabenstellung präzisiert. In Kapitel 4 wird zunächst das Ausmaß der Tumorbeweglichkeit für ein breites Patientenkollektiv erfasst. Dabei gilt es, die Tumorbeweglichkeit nicht nur zu Beginn der Bestrahlungsplanung, sondern über den Behandlungsverlauf hinweg zu analysieren und auftretende Variationen zu quantifizieren. Es sollen damit unterschiedliche Ursachen aufgezeigt werden, die zu Bewegungsunsicherheiten führen. Gegenstand der Untersuchungen in Kapitel 5 wird sein, inwiefern sich die Tumorbeweglichkeit und deren Variation auf die akkumulierte Energiedosis auswirken. Bisherige Bestrahlungsplanungssysteme berechnen die Energiedosisverteilung basierend auf den Bilddaten einer Computertomographie-Studie, die lediglich eine Momentaufnahme der Patientenanatomie darstellt. Mit geeigneten Modellen zur Berechnung der akkumulierten Energiedosisverteilung sollen Einflussparameter und deren Auswirkung auf die akkumulierte Energiedosis bestimmt werden. Im Kapitel 6 wird anhand einer experimentellen Phantomstudie der Einfluss der Tumorbeweglichkeit während der Bildgebung, Energiedosisberechnung und Bestrahlung schrittweise evaluiert. Nach einer Zusammenfassung werden in Kapitel 7 verschiedene Ansatzpunkte für die weitere Themenbearbeitung aufgeführt. Der Anhang beinhaltet Messdaten zu den einzelnen Kapiteln.

2 Problemanalyse

2.1 Definition Tumorbeweglichkeit

Die Tumorbeweglichkeit wird als eine zeitliche Variation der Patientengeometrie definiert. Das Patientenmodell wird als nicht-rigides System beschrieben, bei dem die Beweglichkeit durch eine Kombination von Translation, Rotation oder auch Deformation dargestellt wird (Yan *et al.*, 1999). Abbildung 2.1 zeigt die Zerlegung der Tumorbeweglichkeit in die drei Bewegungskomponenten.

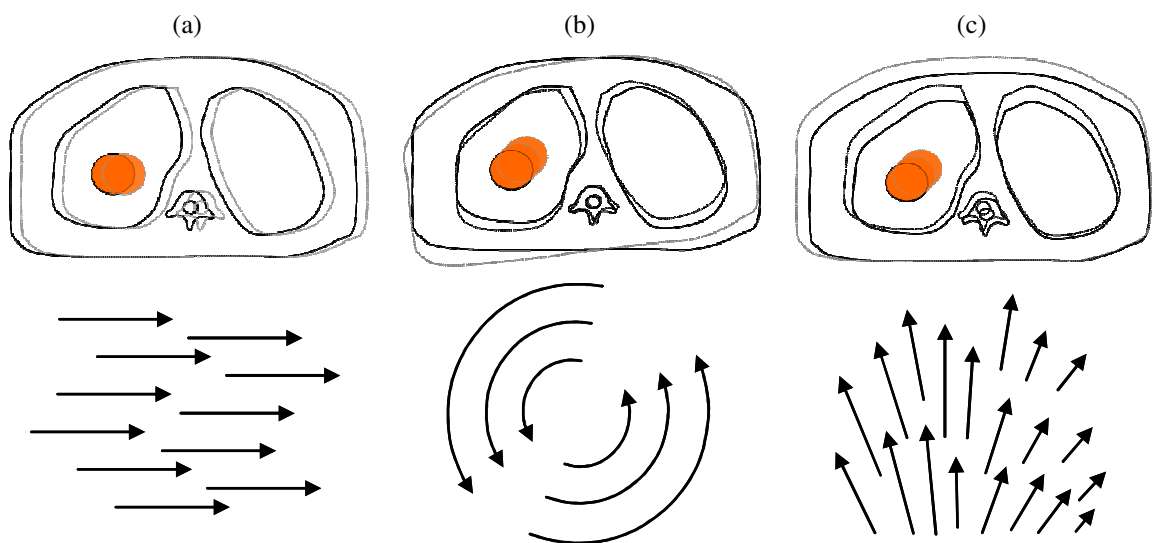


Abbildung 2.1 Schematische Darstellung der Tumorbeweglichkeit für ein Thoraxmodell, definiert aus (a) Translation, (b) Rotation und (c) Deformation.

2.1.1 Ursachen der Bewegung

Die Organ- und Patientenbewegung kann in intra- und interfraktionelle Variationen unterteilt werden. Die intrafraktionellen Unsicherheiten beziehen sich auf eine Veränderung innerhalb (intra) der Bestrahlungsfraktion, wohingegen die interfraktionellen Unsicherheiten die Variation zwischen (inter) den Bestrahlungsfraktionen beschreiben. Beiden Gruppen können unterschiedliche Ursachen zugeordnet werden. Tabelle 2.1 gibt einen Überblick zu den geometrischen Unsicherheiten, die während der Bestrahlungsplanung und Bestrahlung auftreten können. Die Übersicht wurde im Jahr 1999 von der internationalen Kommission „International Commission on Radiation Units and Measurements“ (ICRU) mit dem Bericht 62 (ICRU62, 1999) erstellt. Die Tabelle zeigt eine Aufteilung in intra- und interfraktionelle Unsicherheiten und die

2.1 Definition Tumorbeweglichkeit

Unterteilung in zufällige und systematische Fehler. Die Tumorbeweglichkeit wurde definiert als eine geometrische Variation in Größe, Form und Position. Diese Aufteilung findet sich auch in Tabelle 2.1 wieder.

Die Variation der Tumorgroße fasst die physiologische Organ- und Patientenbewegung zusammen und schließt die Veränderung in Form und Größe der Patientengeometrie ein. Die intrafraktionellen Fehler treten während einer Behandlungsfraktion auf und werden z. B. durch Respiration, Peristaltik, Blutkreislauf und Relaxation verursacht. Für die Strahlentherapie ist v. a. die atembedingte Bewegung im Thorax- und Abdomenbereich zu berücksichtigen (Henkelman and Mah, 1982). Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit als intrafraktionelle Variation schwerpunktmäßig die atembedingte Bewegung beleuchtet. Die Tumorgroße kann auch durch eine Gewebeswellung oder -schrumpfung beeinflusst werden, die über einen längeren Zeitraum zu beobachten ist (interfraktionell).

Die Variation der Tumorposition relativ zu einem Bezugspunkt im Patient wird u. a. durch physiologische Prozesse oder eine veränderte Lagerungstechnik beeinflusst (Langen and Jones, 2001; Tsujii *et al.*, 1980). Eine veränderte Organfüllung oder ein Gewichtsverlust können auch Variationen der Tumorposition zwischen den Bestrahlungsfraktionen bewirken.

Tabelle 2.1 Unsicherheiten der Bestrahlungsplanung nach ICRU Report 62

Variation der	Kategorie	Intrafraktionell		Interfraktionell	
		Zufällig	Systematisch	Zufällig	Systematisch
Tumorgroße	Physiologisch	Physiologisch	Physiologisch	Physiologisch	Änderung des Tumolvolumens
Tumorposition relativ zu einem Bezugspunkt im Patienten	Physiologisch	Änderung der Bestrahlungsposition	Physiologisch	Gewichtsverlust	
Patientenposition relativ zu einem Bezugspunkt im Raum	Patientenbewegung	-	Lagerungsfehler	Technische Fehlerquellen	

Die Variation der Patientenposition gegenüber einem Bezugspunkt im Raum (Isozentrum) kann z. B. durch eine Patientenbewegung verursacht werden oder auch physikalisch-technisch bedingt sein. Die limitierte Messgenauigkeit und Kalibrierung der Messgeräte, die als Hilfsmittel zur Patientenpositionierung verwendet werden, beeinflussen die Positionierungsgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messung. Die bedienerbedingte Variabilität beschreibt die Abhängigkeit der Messergebnisse von dem individuellen Anwender der Messinstrumente. Die Positionierung des Patienten auf dem Behandlungstisch kann somit von Tag zu Tag variieren und zu zufälligen interfraktionellen Unsicherheiten in der Lagerung führen.

Das Ziel der Strahlentherapie ist, die verordnete Energiedosis im Zielvolumen zu applizieren und gleichzeitig das umliegende gesunde Gewebe zu schonen. Die Energiedosis D gibt an, wieviel Energie dW aus der ionisierenden Strahlung von einem Massenelement dm absorbiert wird.

$$D = \frac{dW}{dm} \qquad [D] = Gy = \frac{J}{kg} \qquad 2.1$$

Im folgenden Text wird die Energiedosis mit dem Terminus Dosis bezeichnet. Um eine optimale Therapie zu ermöglichen, ist eine genaue und reproduzierbare Positionierung gefordert, sodass die applizierte Dosisverteilung der geplanten Dosisverteilung entspricht. Die Stabilisierung und Überwachung der Patientenposition stellt dafür eine grundlegende Anforderung dar. Zusätzliche Sicherheit für eine genaue Bestrahlung bringt die Erfassung und Abbildung der verbleibenden Organbewegung (Rietzel *et al.*, 2006), die nicht durch Lagerung und Immobilisierung eliminiert werden konnten, und die Integration dieser Information in das Behandlungsschema.

2.1.2 Klassifizierung der Bewegung

Neben der kausalen Zuordnung der Tumorbeweglichkeit, die im Abschnitt 2.1.1 vorgestellt wurde, kann die Organbewegung auch in systematische und zufällige Fehler eingeteilt werden (Leong, 1987; van Herk, 2004). Abbildung 2.2 zeigt die schematische Darstellung von zufälligen und systematischen Lagerungsfehlern. Systematische Fehler entstehen z. B. während der Vorbereitung der Bestrahlung und wirken sich auf den gesamten Behandlungsverlauf aus. Beispielsweise ergibt sich aus einem Lagerungsfehler bei der Aufnahme des Planungs-CTs ein fehlerbehaftetes Patientenmodell, dass

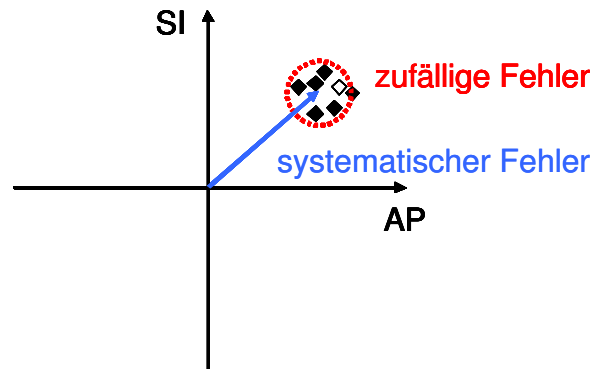


Abbildung 2.2 Darstellung der Lagerungsunsicherheiten in superior-inferior (SI) und anterior-posterior (AP) Richtung (Herman, 2005).

als Grundlage zur Bestrahlungsplanung verwendet wird. Der Lagerungsfehler stellt einen systematischen Fehler für alle Fraktionen dar. Fehler oder Unsicherheiten bei der Organkonturierung wirken sich ebenfalls auf die Gesamtbehandlung aus (Dietrich, 2005). Systematische Fehler verursachen eine Verschiebung der Dosisverteilung. Die zufälligen Fehler entstehen während der Durchführung der Behandlung und führen zu intra- und interfractionellen Variationen. Die Lagerung des Patienten vor jeder Bestrahlungsfraction kann variieren und ist einer Streuung unterlegen. Die zufälligen Fehler und die Atembewegung führen zu einer Glättung der Dosisverteilung (Leong, 1987; van Herk, 2004). Das Ausmaß der Bewegung ist abhängig von Größe, Form und Lage der Organe sowie von den Freiheitsgraden der Bewegung. Jeder Punkt in der Ebene aus Abbildung 2.2 symbolisiert die Fehler in der Patientenpositionierung für eine Fraktion, die in einer Ebene des Patientenmodells gemessen wurden. Die Gruppe von Punkten stellt die Unsicherheit in der Positionierung für einen Patienten über alle Fraktionen dar. Zufällige Fehler bei der Lagerung variieren von Tag zu Tag und streuen um den systematischen Fehler. Aus dem Mittelwert der Datenpunkte ergibt sich der systematische Lagerungsfehler (Herman, 2005).

Die systematischen und zufälligen Lagerungsfehler für einzelne Patienten und die untersuchte Patientenpopulation können mit folgenden Formeln abgeschätzt werden (de Boer *et al.*, 2001). Die Anzahl der Patienten in der beobachteten Population sei P und die Anzahl der beobachteten Fraktionen F_p für jeden Patient p . Die Anzahl aller beobachteten Fraktionen N ist dann:

$$N = \sum_{p=1}^P F_p \quad 2.2$$

Der Lagerungsfehler entlang einer Raumrichtung x_{pf} sei definiert für einen Patienten p und für eine Fraktion f . Der mittlere Lagerungsfehler M für alle Messungen ergibt sich aus:

$$M = \frac{1}{N} \sum_{p=1}^P \sum_{f=1}^{F_p} x_{pf} \quad 2.3$$

Die Variation um diesen Mittelwert hat eine zufällige und eine systematische Komponente. Die Standardabweichung σ_p der zufälligen Fehler wird folgendermaßen bestimmt mit m_p als mittleren Fehler pro Patient:

$$\sigma_p = \sqrt{\frac{1}{F_p - 1} \sum_{f=1}^{F_p} (x_{pf} - m_p)^2} \quad \text{mit} \quad m_p = \sum_{f=1}^{F_p} \frac{x_{pf}}{F_p} \quad 2.4$$

Der mittlere zufällige Fehler der gesamten Population σ wird aus der mittleren Quadratwurzel der zufälligen Fehler pro Patient bestimmt:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N - P} \sum_{p=1}^P (F_p - 1) \cdot \sigma_p^2} = \sqrt{\frac{1}{N - P} \sum_{p=1}^P \sum_{f=1}^{F_p} (x_{pf} - m_p)^2} \quad 2.5$$

Der patienten-spezifische Fehler σ_p wird mit der Anzahl der Freiheitsgrade normiert ($F_p - 1$). Die zweite Komponente ist der systematische oder mittlere Fehler M , dessen Standardabweichung σ_M sich wie folgt berechnet:

$$\sigma_M = \sqrt{\frac{1}{N(P - 1)} \sum_{p=1}^P F_p (m_p - M)^2} \quad 2.6$$

2.2 Erfassung der Bewegung

Die Erfassung der Tumorbeweglichkeit ist ein notwendiger Schritt, um die Auswirkung von Organbewegung auf die applizierte Dosis zu berechnen. Die bestehenden Verfahren können in direkte und indirekte Methoden eingeteilt werden. Die direkten Messverfahren erfassen unmittelbar die Organbewegung, wohingegen die indirekten Methoden die Organbewegung von einem Sekundärsignal (Surrogat) ableiten (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2 Übersicht indirekter und direkter Messverfahren der Organbewegung

Indirekte Messmethoden	Direkte Messmethoden
Spirometrische Messung	Ultraschall-Bildgebung
Nasal-Temperatur	Elektromagnetische Methode
Optische Methoden <ul style="list-style-type: none">• externe Infrarot-Marker• Laser-Abstandsmessung• optische Stereo-Photogrammetrie	Röntgen-basierte Methoden <ul style="list-style-type: none">• planare Detektoren• Volumen-basierte Techniken
Druckmessung über Bauchgurt	

2.2.1 Indirekte Messmethoden

In den meisten Einrichtungen sind die indirekten Messmethoden technisch einfacher zu realisieren, bedeuten keine zusätzliche Dosisbelastung und ermöglichen eine kontinuierliche Erfassung der Organbewegung. Die indirekten Verfahren können sowohl während der Bildgebung als auch während der Behandlung angewendet werden. Indirekt erfasste Bewegungssignale stellen den Bewegungsablauf über das Sekundärsignal als Funktion der Zeit dar. Die zeitlich abhängige Messgröße kann z.B. ein Druck-, Temperatur oder Positionssignal sein (Abbildung 2.3).

Bei periodischen Bewegungsformen (z.B. Atmung) wird das Sekundärsignal verwendet, um festzustellen in welcher Bewegungsphase (z.B. maximale Inspiration) sich der Tumor befindet. Das Sekundärsignal wird z.B. für die Rekonstruktion von zeitaufgelösten Computertomographie-Studien (4D CT) oder für die atemgesteuerte Bestrahlung (Gating) verwendet. Beim Gating werden die externen Signale als

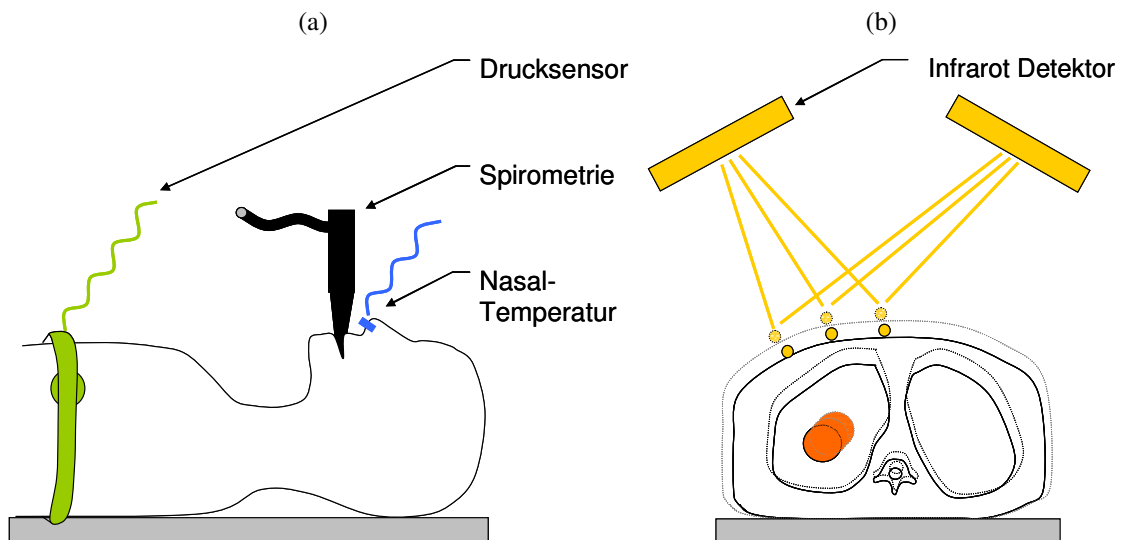


Abbildung 2.3 Indirekte Messung der Organbewegung: (a) Bauchgurt mit Drucksensor, Spirometrie und Erfassung der Nasaltemperatur, (b) Infrarot-System.

Triggersignal verwendet, um die Bestrahlung nur in bestimmten Atemphasen zu aktivieren. Die indirekten Messmethoden beziehen sich vorrangig auf die Erfassung der intrafraktionellen, atembedingten Organbewegung.

Spirometrie

Eine weit verbreitete Methode ist die Atemvolumen-Messung mit einem Pneumotachograph, die als Spirometrie bezeichnet wird (Abbildung 2.3a). Die Änderung des Volumens über die Zeit erlaubt den Rückschluss auf die aktuelle Atemphase und kann für die atemgesteuerte CT-Bildgebung oder Bestrahlung genutzt werden (Henkelman and Mah, 1982; Kalender *et al.*, 1990; Ohara *et al.*, 1989; Wong *et al.*, 1999).

Erfassung der Nasaltemperatur

Eine weitere indirekte Methode ist die Messung der Nasaltemperatur (Abbildung 2.3a). Es wird ein periodisches Temperatursignal erfasst, dass mit dem Atemzyklus korreliert ist und zur Bestimmung der Atemphase dient (Kubo and Hill, 1996; van Herk *et al.*, 2002).

Druckmessung mit Bauchgurt

Die Druckmessung arbeitet mit einem Sensor, der an einem Bauchgurt am Patienten befestigt ist (Abbildung 2.3a). Der Verlauf der Druckänderung über die Zeit wird als Surrogat der Atembewegung verwendet und gibt Rückschluss auf die Respirations-

phase: ansteigender Druck entspricht der Inspiration und absinkender Druck bedeutet Expiration.

Optische Methoden

Die optischen Methoden erfassen die Oberflächenbewegung des Thorax. Sie liefern damit ein Signal, dass die Änderung der Patientenoberfläche über die Zeit abbildet (Abbildung 2.3b). Dabei werden z.B. reflektierende Marker auf dem Patienten befestigt und über eine Infrarot(IR)-Kamera registriert oder es wird eine Laser-Abstandsmessung durchgeführt (Kubo *et al.*, 2000; Tada *et al.*, 1998). Das Oberflächensignal wird auch in Kombination mit anderen direkten Messmethoden für die adaptive Bestrahlung verwendet. Die Stereophotogrammetrie nutzt die Projektion eines Streifenmusters auf den Patienten und erkennt die Bewegung durch ein verändertes Projektionsbild (Rogus *et al.*, 1999; Woltring, 1976).

Für alle indirekten Messverfahren ist ein reproduzierbarer Zusammenhang zwischen dem indirekt erfassten Signal (Sekundärsignal) und der tatsächlichen Organbewegung notwendig (Vedam *et al.*, 2001). In der Literatur wird die Korrelation zwischen interner und externer Bewegung insgesamt als gut bewertet und die beste Stabilität und Reproduzierbarkeit wurde während der Expirationsphase beobachtet (Beddar *et al.*, 2007; Berbeco *et al.*, 2005b). Außerdem wird von Phasenverschiebungen zwischen extern erfasstem Sekundärsignal und der internen Organbewegung berichtet (Keall *et al.*, 2005; Rietzel *et al.*, 2005). Extern erfasste Signale können damit, z.B. über eine Modellbildung, für die Bestimmung der internen Tumorbewegung genutzt werden.

2.2.2 Direkte Messmethoden

Ultraschallbildgebung

Die Anwendung der Ultraschallbildgebung nach Abbildung 2.4 eignet sich vorrangig für eine Verifikation der Prostatalage vor der Bestrahlung (Holupka *et al.*, 1996; Lattanzi *et al.*, 1999). Nach der Extrahierung der Prostata-Kontur aus dem Ultraschallbild wird diese mit den Organkonturen aus dem Planungs-CT korreliert. Daraus kann die interfraktionelle Variation der Position der Prostata bestimmt werden. Die Ultraschallbildgebung bedeutet keine zusätzliche Dosisbelastung für den Patienten. Eine kontinuierliche Überwachung der Organposition mit diesem System während der

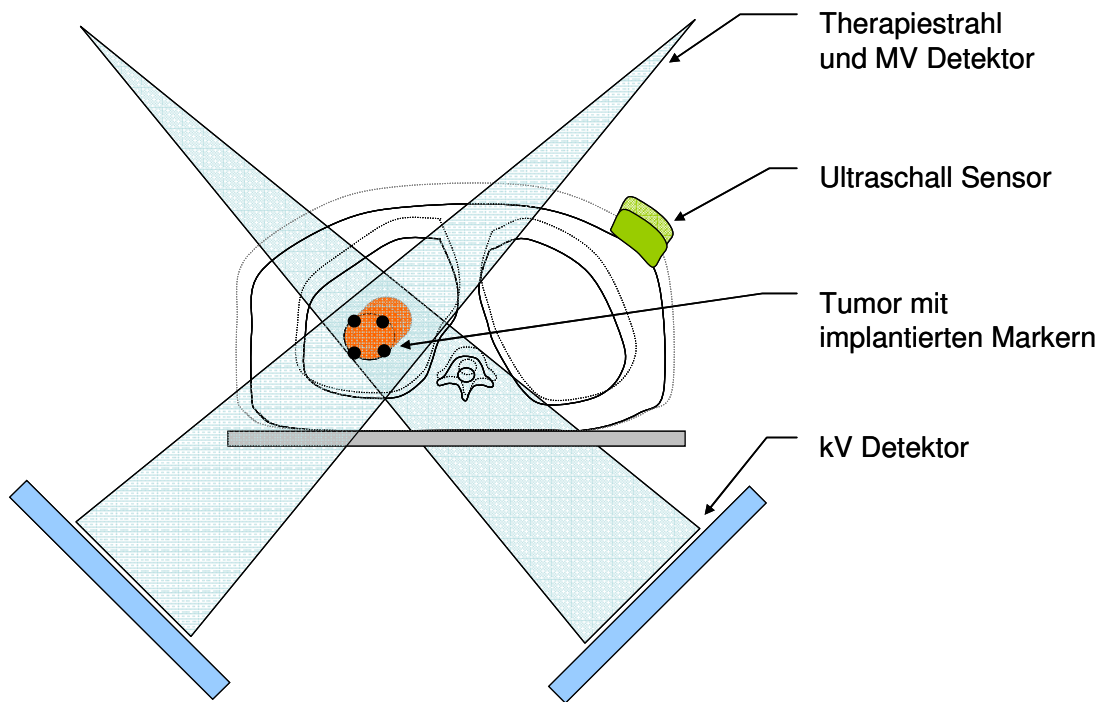


Abbildung 2.4 Direkte Messmethoden der Organbewegung: Ultraschallbildgebung, Erfassung der Bewegung über kV und MV Strahlungsdetektoren.

Bestrahlung steht derzeit klinisch nicht zur Verfügung, wird aber in Forschungsarbeiten evaluiert (Hsu *et al.*, 2005).

Elektromagnetische Marker

Die elektromagnetische Methode arbeitet mit implantierten Sensoren und einer Empfangseinheit, die über dem Abdomen platziert wird. Das erste System dieser Art wurde 1990 für die Protonenbestrahlung entwickelt (Seiler *et al.*, 2000) und seit 2005 steht das System Calypso für die klinische Anwendung zur Verfügung (Balter *et al.*, 2005). Die Position der Sensoren kann mit einer Genauigkeit im Submillimeter-Bereich in einem Gebiet von 14 x 14 cm² erfasst werden. Vorteilhaft an dieser Methode ist, dass keine zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten entsteht.

Röntgenbasierte planare Methoden

Zunächst wurden planare Bildgebungssysteme verwendet, die die Patientenanatomie auf eine Ebene projizieren, um die Patientenposition und Organbewegung zu bestimmen. Unmittelbar nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen im Jahre 1895 durch Wilhelm Conrad Röntgen, wurde 1896 das erste Röntgenverfahren zur Bildgebung entwickelt (Roentgen, 1896). Bereits 1958 wurde von einer Röntgenröhre als Positionierungshilfe berichtet, die an der Gantry eines Cobalt-Bestrahlungsgeräts montiert wurde (Holloway,

1958). Eine weitere Möglichkeit stellte der radiologische Film dar, der ab 1970 verwendet wurde, um die Patientenposition und -immobilisierung zu verifizieren (Haus *et al.*, 1970). 1987 wurde das erste digitale System für Portalaufnahmen vorgestellt. Der Bilddetektor ist am Beschleuniger entweder orthogonal oder in Richtung des Therapiestrahls montiert (Abbildung 2.4). Die digitalen Bilddetektoren werden verwendet, um die Feldform aber auch intra- und interfraktionelle Bewegungen darzustellen (Lam *et al.*, 1987; Westbrook *et al.*, 1991). Mit den planaren Techniken ist eine zeitnahe Auswertung von intrafraktionellen Bewegungen möglich und dies erlaubt eine „echtzeitfähige“ oder unmittelbare Anpassung der Bestrahlungstechnik an die veränderte Anatomie.

Um den Tumor im Bilddatensatz besser erkennen zu können, werden auch Marker implantiert (Lam and Ten Haken, 1991), die aber das Risiko eines chirurgischen Eingriffs oder einer Marker-Migration aufweisen (Keall *et al.*, 2006). Die markerlosen Verfahren detektieren die Organbewegung mit Bildverarbeitungsalgorithmen über eine Änderung der Intensitätswerte in der dargestellten Anatomie (Baier and Meyer, 2005; Berbeco *et al.*, 2005a).

MV Tracking

Eine eigene Variante des markerlosen Trackings wurde an der Universitätsklinik Würzburg in der physikalischen Arbeitsgruppe der Strahlentherapie entwickelt, um Lungentumore während der stereotaktischen Bestrahlung zu verfolgen (Baier and Meyer, 2005; Meyer *et al.*, 2006; Wilbert *et al.*, 2008). Es wird als MV Tracking bezeichnet. Der Detektor nimmt dabei den Therapiestahl (6 MV oder 10 MV) auf, nachdem der Strahl den Patienten passiert hat (Abbildung 2.5). Dabei wird sowohl die Feldform als auch die Patientengeometrie auf dem MV Detektor abgebildet (Abbildung 2.5c). Für jedes Behandlungsfeld wird eine Sequenz von Bildern erfasst (2 fps). Wenn diese Portalaufnahmen einen ausreichenden Kontrast liefern, kann darin die Tumorbewegung entweder manuell oder über ein automatisches Tracking bestimmt werden. Der makroskopisch sichtbare Tumor wird als Suchmaske definiert (Abbildung 2.5d) - basierend auf der Tumorkontur in der digitalen Radiographie (DRR). Mit dem MV Tracking kann die superior-inferiore Bewegungsrichtung für koplanare Bestrahlungsfelder (ohne Tischdrehungen) genau abgebildet werden, die zugleich die Hauptbewegungsrichtung für Lungentumore darstellt (Seppenwoolde *et al.*, 2002; Suh

et al., 2007). Die Besonderheit des MV Trackings gegenüber anderen Bildgebungsverfahren besteht darin, dass die Bewegung während der Bestrahlung erfasst wird und keine zusätzliche Dosisbelastung für den Patienten darstellt. Die Robustheit des Verfahrens wurde bei einem veränderten Signal-Rausch-Abstand mit verschiedenen Bildverarbeitungs-Algorithmen für das Tracking getestet (Meyer *et al.*, 2006). In einer ersten Phantomstudie erfolgte die Evaluierung des MV Trackings für unterschiedliche Objektgeschwindigkeiten (Wilbert *et al.*, 2008).

Eine Einschränkung der planaren Bildgebung ist, dass die dreidimensionale Bewegung nur zweidimensional dargestellt werden kann. Die Anordnung von zwei Detektorsystemen im Behandlungsraum ermöglicht eine vollständige Abbildung der Bewegung im Raum (Shirato *et al.*, 2006).

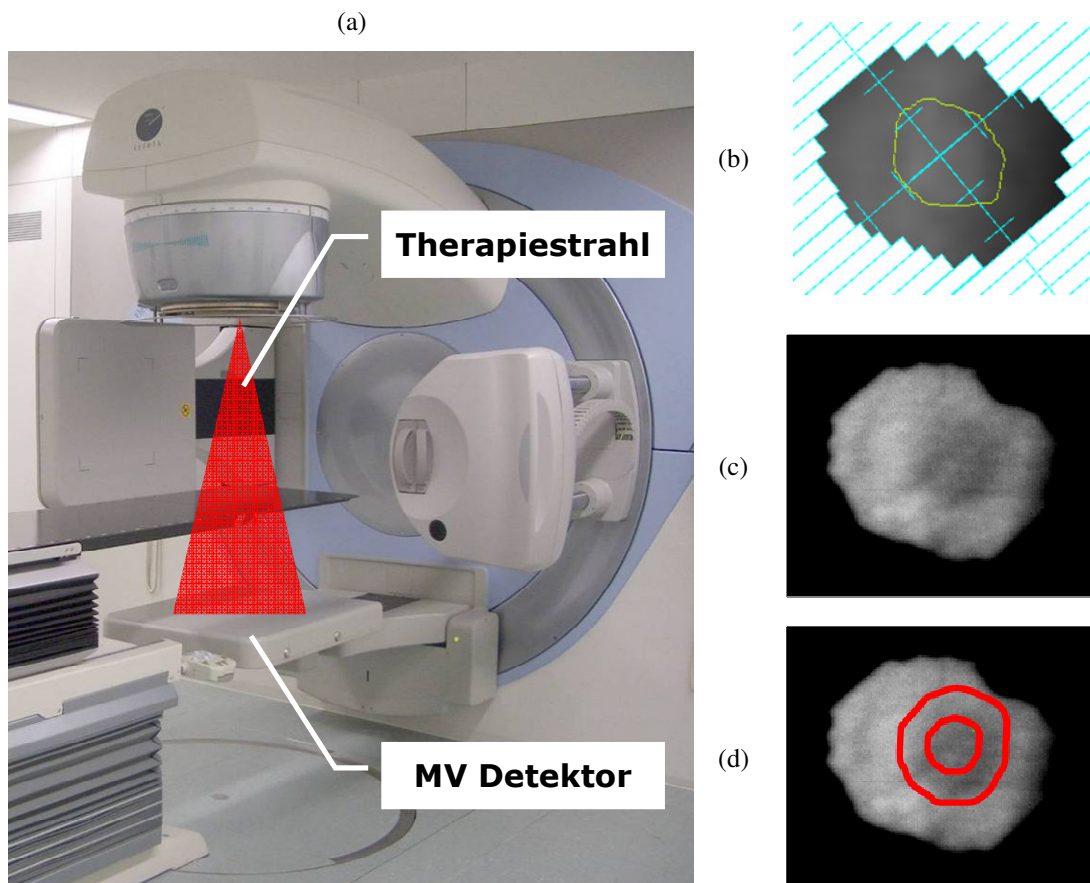


Abbildung 2.5 (a) Prinzip des MV Trackings mit dem Therapiestrahл, (b) Tumorkontur im DRR, (c) Portalaufnahme des MV Detektors und (d) Suchmaske für Tumornachverfolgung.

Röntgenbasierte Volumen-Bildgebungstechniken

Ein heute etabliertes bildgebendes Verfahren ist die von Godfrey Newbold Hounsfield entwickelte Computertomographie (CT). In den 70er Jahren wurde das erste CT-Gerät installiert und anschließend klinisch integriert (Hounsfield, 1973). Mit der CT wurde eine dreidimensionale Darstellung der Patientenanatomie möglich. Erste Ideen der CT-Bildgebung im Behandlungsraum entstanden ab den 80er Jahren (Aoki *et al.*, 1987; Mackie *et al.*, 1993; Swindell *et al.*, 1983) und wurden in den letzten 10 Jahren in die klinische Routine integriert (Jaffray *et al.*, 2002; Midgley *et al.*, 1998; Ruchala *et al.*, 1999). Heutzutage verfügbare Techniken sind z.B. Conebeam-CT und CT-on-Rails.

Atembedingte Bewegungsartefakte im CT können durch ein zeitaufgelöstes CT (4D CT) minimiert werden. Das atemkorrelierte 4D CT wurde 2003 entwickelt (Ford *et al.*, 2003; Vedam *et al.*, 2003) und bietet die Möglichkeit, das Patientenmodell in verschiedenen Respirationsphasen abzubilden und die Organposition als Funktion der Atemphase darzustellen (Abbildung 2.6). Eine 4D CT-Studie besteht aus mehreren 3D CT-Studien, die einzelnen Atemphasen im Atemzyklus zugeordnet werden. Für ein 4D CT werden gleichzeitig ein Spiral-CT und ein Sekundär- oder Triggersignal erfasst. Die Geschwindigkeit des Tischvorschubs wird so angepasst, dass ausreichend Projektionen für die Rekonstruktion der einzelnen Atemphasen in jeder Schicht erfasst werden können. Der Pitchfaktor definiert den Tischvorschub während einer Gantryrotation und pro Schichtdicke. Jeder CT-Projektion wird ein Zeitstempel zugeordnet. Das Triggersignal bildet z. B. die Druckänderung eines Bauchgurtes als Funktion der Zeit ab und wird prospektiv oder retrospektiv verwendet, um einzelne Projektionen den entsprechenden Atemphasen zuzuordnen. Das Drucksignal wird dazu in verschiedene Atemphasen eingeteilt. Diese Einteilung des Triggersignals kann mit zeit- oder amplitudenbasierten Sortieralgorithmen erfolgen. Alle CT-Projektionen, die innerhalb einer Atemphase (z. B. 100 % Inspiration) erfasst wurden, werden zu einem 3D Patientenmodell rekonstruiert, das die Patientenanatomie während dieser Atemphase widerspiegelt. 4D CT-Studien wurden zunächst für die zeitaufgelöste kardiale Bildgebung verwendet, wobei das Elektro-Kardiogramm als Triggersignal dient (Sagel *et al.*, 1977). Das 4D CT bildet die Bewegung über mehrere Bewegungszyklen auf einen Bewegungszyklus ab. Dieser Ansatz der Bildrekonstruktion eignet sich gut für regelmäßige Bewegungsmuster. Für unregelmäßige Bewegungsmuster mit variierenden

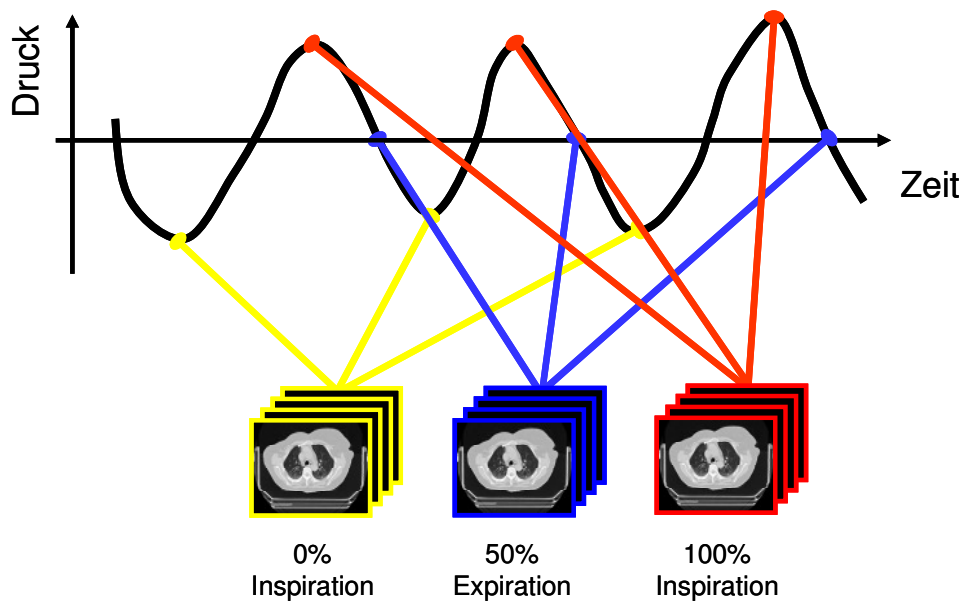


Abbildung 2.6 Prinzip der 4D Computertomographie: parallel zu dem CT wird ein sekundäres Triggersignal erfasst.

Amplituden werden CT-Projektionen teilweise den falschen Atemphasen zugeordnet. Es entstehen Artefakte im Bilddatensatz und die Anatomie wird nicht korrekt abgebildet. Die Ausprägung der Artefakte hängt von dem erfassten Triggersignal und dem Sortieralgorithmus ab, der das Triggersignal in Atemphasen einteilt (Rietzel and Chen, 2006).

2.3 Allgemeine Dosisberechnung

Eine Voraussetzung für die Berechnung der Energiedosis im Patientenmodell ist die genaue topographische Abbildung der Patientenanatomie. CT-Studien eignen sich als Grundlage für die Berechnung der Energiedosisverteilung, weil die abgebildeten Intensitätswerte den materialabhängigen Schwächungskoeffizienten der Strahlung zugeordnet werden können (Geise and McCullough, 1977; Parker *et al.*, 1979). Das Resultat der CT-Bildgebung ist die orts aufgelöste Verteilung der Schwächungskoeffizienten, die in Form von Grauwerten (CT Zahl) abgebildet werden (Abbildung 2.7). Im folgenden Text werden die Begriffe Energiedosis und Energiedosisverteilung mit den Termini Dosis und Dosisverteilung bezeichnet. Die Entwicklung von computergestützten Bestrahlungsplanungssystemen ermöglichte die Berechnung und Visualisierung der dreidimensionalen (3D) Dosisverteilung auf Basis des CT-Datensatzes. Die Dosis, die im Patienten zu applizieren ist, kann sowohl mit physikalischen als auch biologischen Parametern beschrieben werden. Die physikalischen Parameter basieren auf der im

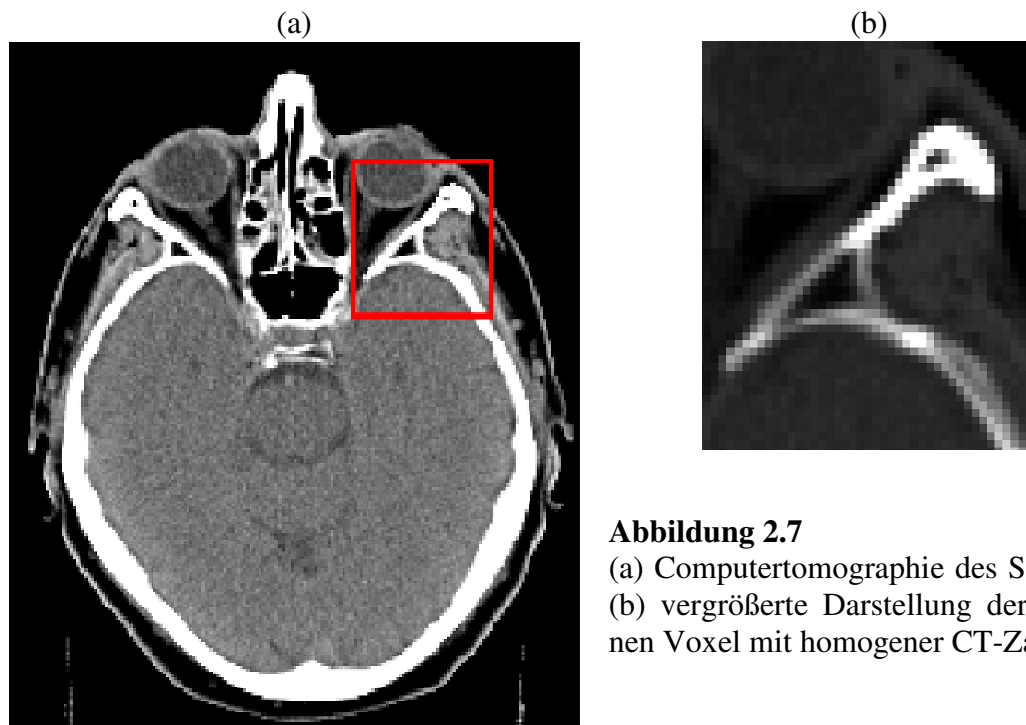


Abbildung 2.7

(a) Computertomographie des Schädels,
(b) vergrößerte Darstellung der einzelnen Voxel mit homogener CT-Zahl.

Bestrahlungsplanungssystem berechneten Dosisverteilung. Die biologischen Parameter berücksichtigen neben der applizierten Dosis auch die Wirkung der Strahlung basierend auf der gewebespezifischen Strahlenempfindlichkeit (Brahme, 1984; Webb and Nahum, 1993).

2.3.1 Physikalische Parameter

Als eine Dosisverteilung bezeichnet man eine im Koordinatensystem des Behandlungsraumes definierte Abbildung. Die Dosis wird basierend auf einem CT-Datensatz berechnet und jedem Voxel kann ein Dosiswert zugeordnet werden (Abbildung 2.8). Die Dosisverteilung ist in der Temperaturskala dargestellt: hohe Dosisbereiche sind orange und niedrige Dosiswerte sind blau dargestellt. Neben der Projektion des 3D Dosiswürfels auf den CT-Datensatz werden in der klinischen Umgebung Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) verwendet (Drzymala *et al.*, 1991), um die Verteilung der Dosis in einer segmentierten Organregion (Zielvolumen und Risikoorgane) darzustellen und zu beurteilen (Abbildung 2.9 und Abbildung 2.10). Ein Vorteil der DVH-Grafik ist der kompakte Überblick über die Dosisverteilung im Zielvolumen und in den Risikoorganen. Das differentielle DVH beschreibt die Häufigkeitsverteilung der Dosiswerte in einem zuvor konturierten Volumen im CT-Datensatz (Abbildung 2.9).

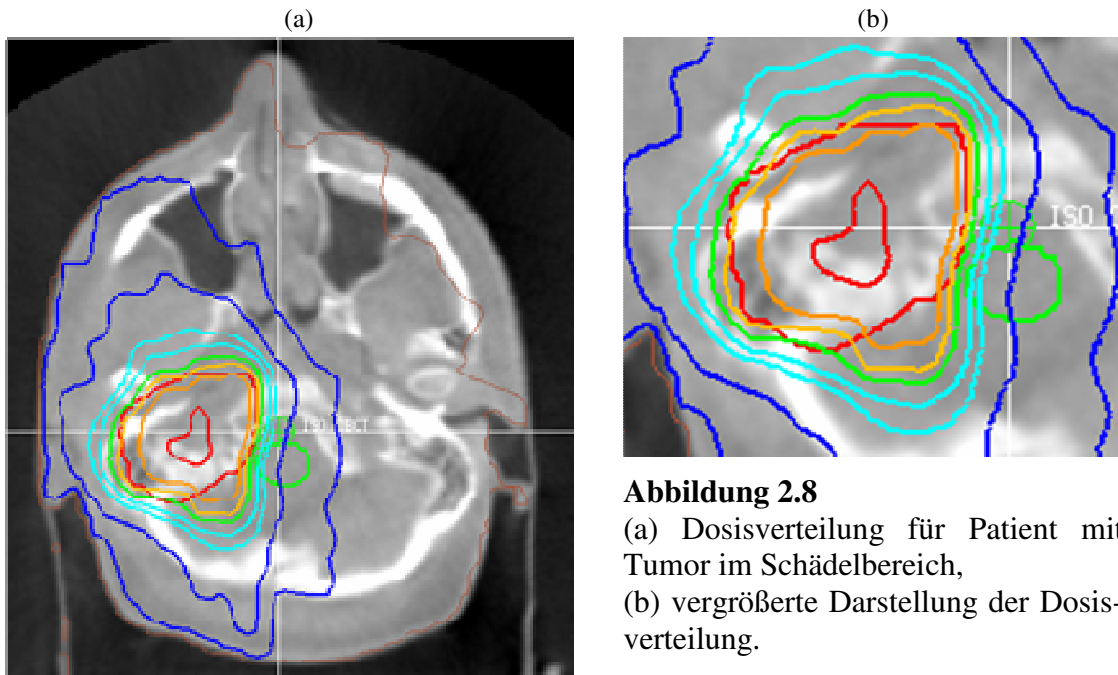


Abbildung 2.8

(a) Dosisverteilung für Patient mit Tumor im Schädelbereich,
(b) vergrößerte Darstellung der Dosisverteilung.

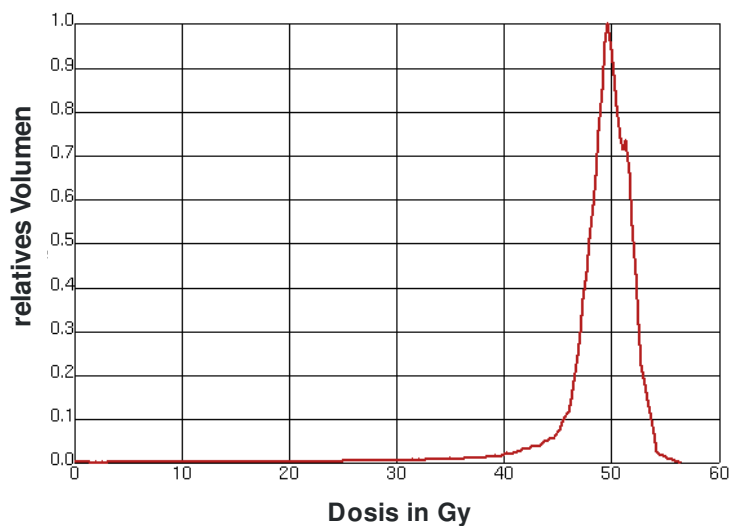


Abbildung 2.9

Das differentielle DVH beschreibt die normierte Häufigkeitsverteilung der Dosiswerte.

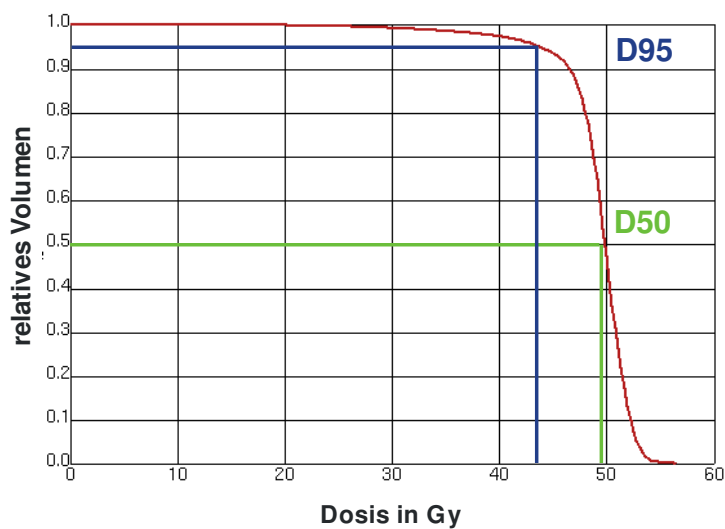


Abbildung 2.10

Das kumulative DVH mit den Parametern Median-dosis (D50) und Herd-randdosis D95.

Als Bewertungskriterien für einen Bestrahlungsplan werden z. B. die Homogenität der Dosis oder die Herdranddosis im Zielvolumen verwendet. Die Herdranddosis (Zielvolumenerfassung) kann mit folgenden Größen beschrieben werden: Minimumdosis (D_{Min}), D99 oder D95. Die D95 bezeichnet die Dosis, mit der 95 % des Volumens umschlossen sind (siehe auch Abbildung 2.10). Das kumulative DVH eignet sich zur Visualisierung der Mediandosis (D50) und der Streuung der Dosiswerte im Volumen (Homogenität). Soll die verschriebene Dosis im Zielvolumen möglichst homogen verteilt sein, so sind die Steilheit des DVHs und die Standardabweichung der Dosiswerte aussagekräftige Parameter. Ein Nachteil der Darstellung im DVH ist, dass die Ortsauflösung der Dosisverteilung nicht mehr enthalten ist und so können z. B. Dosisüberhöhungen nicht mehr räumlich im Patientenmodell zugeordnet werden.

2.3.2 Biologische Parameter

Die biologische Strahlenwirkung im Gewebe (Tumorvernichtung und Gewebetoleranz) wird mit der Tumor-Kontroll-Wahrscheinlichkeit (TCP) für den Tumor und der Normal-Gewebe-Komplikations-Wahrscheinlichkeit ($NTCP$) für das gesunde Gewebe formuliert (Webb and Nahum, 1993). Die Heilung wird durch die Erfolgswahrscheinlichkeit (E) beschrieben. TCP bestimmt die Wahrscheinlichkeit, den Tumor zu zerstören und $NTCP$ steht für die Wahrscheinlichkeit, dass im Normalgewebe eine Komplikation eintritt. Beide Größen sind abhängig von der applizierten Dosis. Mit steigender Dosis erhöht sich sowohl die TCP als auch die $NTCP$. Die Behandlungsdosis ist limitiert durch die noch tolerierte $NTCP$. Dieser schmale Bereich der Mindest- und Maximalanforderung an die applizierbare Dosis wird als therapeutisches Fenster bezeichnet. Die Erfolgswahrscheinlichkeit (E) in Abbildung 2.11 ergibt sich aus den Größen TCP und $NTCP$:

$$E = TCP \cdot (1 - NTCP) \quad 2.7$$

Die optimale Behandlungsdosis ist ein Kompromiss aus TCP und $NTCP$ und wird durch die maximale Erfolgswahrscheinlichkeit E definiert; allerdings darf die maximal tolerierbare $NTCP$ nicht überschritten werden.

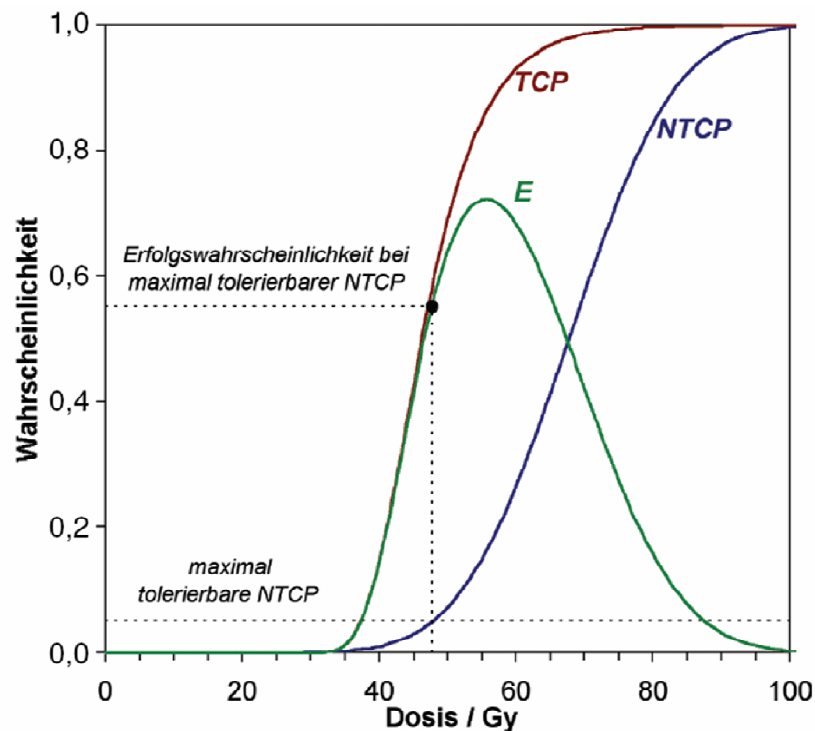


Abbildung 2.11 Beispiel für Dosis-Wirkungsbeziehung nach Holthusen 1936 in Scherer 1996 (Scherer and Sack, 1996).

2.3.3 Formen der Dosisverschreibung

Die Dosisverschreibung bestimmt das Fraktionierungsschema sowie die Einzel- und Gesamtdosis. In der Fraktionierung wird festgelegt, in welchem zeitlichen Abstand die Einzeldosis appliziert werden soll. In Tabelle 2.3 sind verschiedene Formen der Fraktionierung aufgeführt.











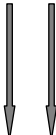
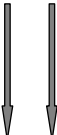
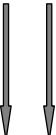
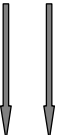
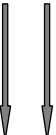




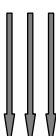
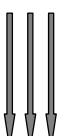
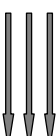
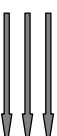
Die Standardfraktionierung sieht eine Bestrahlungsfraction pro Tag vor. Nach dem Erreichen einer bestimmten Gesamtdosis in der Hauptserie wird für manche Entitäten das Zielvolumen verkleinert und eine weitere Dosis auf das zentrale Volumen gegeben (Boostserie).

Das Konzept eines simultan-integrierten Boost sieht mehrere Dosisstufen im Zielvolumen vor. Das zentral gelegene Zielvolumen erhält eine höhere, homogen verteilte Dosis als das umliegende Zielvolumen. Der Vorteil liegt in einer geringeren Anzahl an Bestrahlungsfractionen.

Für stereotaktische Bestrahlung von kleinen Zielvolumina wird die akzelerierte Hypofraktionierung verwendet. Bei der stereotaktischen Strahlentherapie werden inhomogen

2.3 Allgemeine Dosisberechnung

Tabelle 2.3 Übersicht verschiedener Fraktionierungsschemata und jeweils ein Beispiel mit Einzeldosis (ED) und Gesamtdosis (GD)

Schema	ED/Tag	GD	Woche					
Standardfraktionierung			1	2	3	4	5	6
	2 Gy	60 Gy	1x täglich 5x wöchentlich					
Hyperfraktionierung								
	1 Gy+ 1 Gy	60 Gy	2x täglich 10x wöchentlich					
Hypofraktionierung								
	4 Gy	48 Gy	1x täglich 2x wöchentlich					
Akzelerierte Hyperfraktionierung								
	1,3 Gy + 1,7 Gy	60 Gy	2x täglich 5x wöchentlich					
Akzelerierte Hypofraktionierung								
	4 Gy	48 Gy	1x täglich 3x wöchentlich					

gene Dosisverteilungen im Zielvolumen verschrieben. Die zentrale Dosis im Zielvolumen kann dabei bis zu 50% über der Herdranddosis liegen. Der Vorteil der inhomogenen Dosisverteilungen liegt in den steilen Dosisgradienten am Zielvolumenrand mit einer guten Schonung des umliegenden Gewebes. Die höhere Dosis im Zentrum kann besonders in großen, seriellen Organen (Lunge, Leber) bei der Behandlung von kleinen Zielvolumina toleriert werden (Lax *et al.*, 1994). Es wird die Herdranddosis zur Beurteilung der Dosisverteilung verwendet. Verschiedene Ausprägungen der Dosis-Inhomogenität im Zielvolumen sind üblich:

- P105, Die Herdranddosis entspricht 95 % der Maximaldosis im Zielvolumen
- P125, Die Herdranddosis entspricht 80 % der Maximaldosis im Zielvolumen
- P150, Die Herdranddosis entspricht 66 % der Maximaldosis im Zielvolumen

Bei der Anwendung sehr inhomogener Dosisverschreibungen (z.B. P150) ist darauf zu achten, dass die Maximaldosis im Zielvolumen limitiert wird und der Maximalwert

nicht überschritten wird. Für die Verschreibung von P150 sollte das Verhältnis zwischen Maximumdosis und Herdranddosis maximal 1,5 betragen. Der steilste Dosisgradient am Zielvolumenrand besteht für die Verschreibung P150.

2.4 Dosisberechnung bei Bewegung

Die Berechnung der akkumulierten Dosis setzt eine Erfassung und Quantifizierung der Bewegung voraus. Die Bewegung kann einerseits mit Modellfunktionen beschrieben werden und andererseits aus Bilddatensätzen quantitativ bestimmt werden. In die Berechnung der akkumulierten Dosis können zum einen die Aufenthaltswahrscheinlichkeit oder zum anderen die Deformationsmatrizen als Abbild der Bewegung eingehen. Die Grundlagen zur Bestimmung dieser Größen werden in den folgenden Abschnitten erläutert, um anschließend auf die Berechnung der akkumulierten Dosis einzugehen.

2.4.1 Aufenthaltswahrscheinlichkeit

Die zeitlich-räumliche Änderung der Patientengeometrie kann durch direkte und indirekte Messmethoden erfasst werden, die in Abschnitt 2.2 beschrieben wurden. Zusätzlich sind wiederkehrende Bewegungsmuster in der Organbewegung enthalten, die über Modellfunktion nachgebildet werden können:

$$x(t) = X_0 + A \cdot \cos^{2n} \left(\frac{\pi \cdot t}{T_{CYCLE}} + \varphi \right). \quad 2.8$$

Nach Gleichung 2.8 kann die regelmäßige Komponente der Atembewegung über eine Cosinus-Funktion modelliert werden (Lujan *et al.*, 1999). Die Tumorposition (X_0) bei maximaler Expiration und die Amplitude (A) bestimmen den Bewegungsraum des Objekts. Die Dauer des Atemzyklus (T_{CYCLE}), die Startphase (φ) und der Formfaktor (n) beschreiben die Geschwindigkeit der Bewegung und das Bewegungsmuster. Abbildung 2.12 zeigt ein Beispiel für eine modellierte Bewegungstrajektorie $x(t)$ als Funktion der Zeit nach Gleichung 2.8. Wird über $x(t)$ eine Häufigkeitsverteilung gebildet, so ergibt sich die Aufenthaltswahrscheinlichkeit (Probability Distribution Function, PDF) als Funktion der Objektposition x . Das bewegte Objekt verweilt länger in den Umkehrpunkten, was durch eine erhöhte Aufenthaltswahrscheinlichkeit in den Umkehrpunkten $x = \pm 2$ deutlich wird. Das Bewegungsmuster wird durch die folgenden

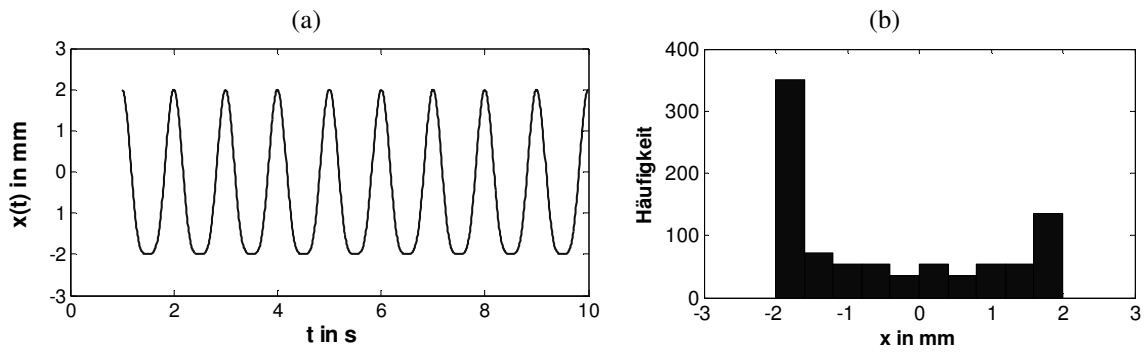


Abbildung 2.12 (a) Organbewegung als Funktion der Zeit und (b) die Verteilung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit (PDF).

Parameter der PDF beschrieben: maximale Bewegungsamplitude, Standardabweichung und mittlere Tumorposition. In dem Modell nach Lujan et al. können die zufälligen Komponenten der Organbewegung (verursacht durch spontane Bewegung) nicht berücksichtigt werden. Die zufälligen Bewegungen können z. B. experimentell durch eine Messung der Organbewegung am Patienten erfasst werden.

2.4.2 Deformationsmatrizen

Eine weitere Möglichkeit die Organbewegung zu beschreiben sind Deformationsmatrizen. Die Deformationsmatrizen werden aus 4D CT- oder wiederholten CT-Daten berechnet (Yan *et al.*, 1999). Die veränderte Voxelposition wird mit grauwert-basierten oder segment-basierten Algorithmen bestimmt (Registrierung). Die segment-basierten Verfahren setzen eine Segmentierung der Bilddatensätze voraus, bieten dem Anwender aber während des Deformationsprozesses die Möglichkeit, die Segmentierung interaktiv zu prüfen und gegebenenfalls zu korrigieren. Jede CT-Studie wird organspezifisch segmentiert (Abbildung 2.13). Die Organoberfläche wird dabei mit einem Gitternetz überspannt, das aus benachbarten Dreieck-Elementen besteht. In Abbildung 2.13b sind der makroskopisch sichtbare Tumor sowie die linke und rechte Lunge als oberflächen-basierte Objekte dargestellt.

Die Verformung der Organoberfläche zwischen zwei CT-Studien wird mit einer nichtrigiden Registrierung beschrieben. Der Abstand zwischen zwei korrespondierenden Gitternetzpunkten im 3D Patientenmodell wird der Deformationsmatrix zugeordnet. Das Ziel der Registrierung ist eine Transformationsfunktion $u(x):R^3 \rightarrow R^3$ zu finden, die jedem Voxel des sekundären Bilddatensatzes $I_S(x):R^3 \rightarrow R$ das entsprechende Voxel im primären Bilddatensatz $I_P(x):R^3 \rightarrow R$ zuordnet. Die Deformationsmatrix $u(x)$

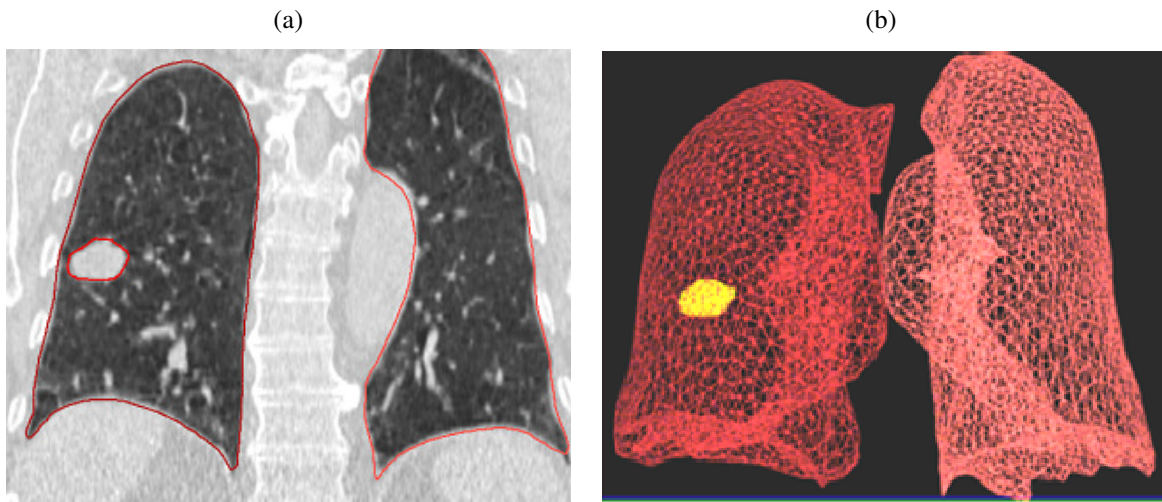


Abbildung 2.13 (a) Patientenanatomie im CT und (b) segmentierte Organmodelle.

muss dabei die folgende Bedingung erfüllen:

$$u(p_i) = q_i \quad 2.9$$

wobei $p_i \in R^3$ eine Teilmenge von Gitternetzpunkten im Primärdatensatz darstellt und $q_i \in R^3$ sind die entsprechenden Gitternetzpunkte im Sekundärdatensatz. Die Deformationsmatrix wird folgendermaßen beschrieben:

$$u(x) = \sum_{i=1}^N c_i U(r) + Ax + b, i = 1, \dots, N \quad 2.10$$

mit den folgenden Elementen: der affinen Transformation $Ax + b$, der Anzahl der Gitternetzpunkte N , den Koeffizienten $c_i \in R^3$ und der Ausgangsfunktion $U(r)$, die von der euklidischen Distanz von $r_i = x - p_i$ abhängig ist. Der affine Anteil verursacht eine Skalierung, Drehung oder Scherung des Sekundärdatensatzes. Die Basisfunktion $U(r)$ kann unterschiedlich besetzt werden und die Auswahl der optimalen Basisfunktion ist stark vom Bilddatentyp abhängig. Oft verwendete Ansätze sind die Thin-Plate Spline (TPS), Wendland-Funktionen (W), Elastic Body Splines (EBS) oder B-Splines, die in den folgenden Gleichungen beschrieben werden.

Die TPS- und Wendland-Funktionen erzeugen beide radial symmetrische Transformationen. Bei der TPS-Funktion (Gl. 2.11) beeinflusst die Verschiebung eines Voxels den gesamten Bilddatensatz, wohingegen bei der Wendland-Funktion (Gl. 2.12) der Einfluss eines Voxels auf die umliegenden Voxel mit dem Parameter a limitiert wird.

$$U_{TPS}(r) = r \quad 2.11$$

$$U_W(r) = \left(1 - \frac{r}{a}\right)^4 + \left(4\frac{r}{a} + 1\right), \quad 2.12$$

Die EBS-Funktion (Gl. 2.13) ist ein Modell, das auf die Deformation von physiologischem Gewebe ausgerichtet ist und damit den rein geometrischen Transformationen überlegen sein kann (Kaus *et al.*, 2007).

Im Gegensatz zu den TPS- und Wendland-Funktionen resultiert aus der EBS-Funktion eine lokale Transformation, die nicht radial symmetrisch ist

$$U_{EBS}(r) = \frac{1+v}{8\pi Y(1-v)} \left\{ \Phi_1(\xi)I + \Phi_2(\xi)\vec{e}_r\vec{e}_r^T \right\} \quad 2.13$$

mit:

$$\begin{aligned} \Phi_1(\xi) &= \frac{1}{\sqrt{2}\sigma} \left\{ \frac{(3-4v)\text{erf}(\xi)}{\xi} - \frac{\exp(-\xi^2)}{\xi^2\sqrt{\pi}} + \frac{\text{erf}(\xi)}{2\xi^3} \right\} \\ \Phi_2(\xi) &= \frac{1}{\sqrt{2}\sigma} \left\{ \frac{\text{erf}(\xi)}{\xi} + \frac{3\exp(-\xi^2)}{\xi^2\sqrt{\pi}} - \frac{3\text{erf}(\xi)}{2\xi^3} \right\} \\ \xi &= \frac{r}{\sqrt{2}\sigma}, \vec{e}_r = \frac{(\vec{p} - \vec{q})}{r} \end{aligned} \quad 2.14$$

Die Größe ξ ist der Einheitsvektor, der die Richtung von r bestimmt. Die Parameter v und Y beschreiben die Kompressibilität und die Festigkeit des deformierten Gewebes.

2.4.3 Dosisakkumulation

Die akkumulierte Dosis $D_{acc}(v)$ in einem Subvolumen v des Bilddatensatzes an der Position $x(v)$ wird als Summe der Dosisanteile über den Zeitraum τ_i in n Fraktionen beschrieben:

$$D_{acc}(v) = \sum_{i=1}^n \int_{t \in \tau_i} \frac{dD}{dt}(\vec{x}_t(v), \vec{\rho}_t, \vec{u}_t) dt \quad 2.15$$

Die Gewebedichtevertelung ρ_t und die Intensität des Bestrahlungsfeldes u_t sind zeitlich veränderliche Größen, die als zusätzliche Parameter in die Berechnung der akkumulierten Dosis eingehen. Als Beispiel wird die Bewegung einer kleinen Läsion in der Lunge genannt. Während der Inhalation bewegt sich der Tumor nach inferior und das

Lungengewebe dehnt sich aus. Diese Bewegung und Deformation beeinflusst die Gewebedichtevertellung (Position des soliden Tumors und Ausdehnung des Lungengewebes). Sobald sich durch die Organbewegung auch die Gewebedichtevertellung im Patientenmodell verändert, führt dies zu einer anderen örtlichen Verteilung der Schwächungskoeffizienten der Strahlung und die resultierende Dosisverteilung variiert bedingt durch andere Wechselwirkungen. Eine zeitliche Änderung der Intensität des Bestrahlungsfeldes ist z. B. für Intensitäts-Modulierte Techniken gegeben. Die akkumulierte Dosis kann auch als Summe der einzelnen Dosisverteilungen formuliert werden, wobei die Dosis in jedem Voxel durch eine Änderung der Voxelposition, der Gewebedichte oder der Intensität des Bestrahlungsfeldes bestimmt wird (Yan *et al.*, 1999). Die Größe $PDF(x)$ wird als Häufigkeit oder Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Voxels v an der Position x definiert

$$D_{acc}(v) = \int \left(\int \int D(\vec{x}, \vec{\rho}, \vec{u}) \cdot PDF(\vec{x}, \vec{\rho}) \cdot d\vec{x} \cdot d\vec{\rho} \right) \cdot PDF(\vec{u}) \cdot d\vec{u} \quad 2.16$$

Unter der Annahme eines konstanten CT-Datensatzes ρ_M , der die Änderung der Gewebedichtevertellung im Mittel repräsentiert, ergibt sich folgende Formulierung:

$$D_{acc}(v) = \int \left(\int \int D(\vec{x}, \vec{\rho}_M, \vec{u}) \cdot PDF(\vec{x}) \cdot d\vec{x} \right) \cdot PDF(\vec{u}) \cdot d\vec{u} \quad 2.17$$

Wird weiterhin angenommen, dass sich die Intensität des Bestrahlungsfeldes nicht ändert (u_c), vereinfacht sich der Ansatz zur Berechnung der akkumulierten Dosis folgendermaßen:

$$D_{acc}(v) = \int D(\vec{x}, \vec{\rho}_M, \vec{u}_c) \cdot PDF(\vec{x}) \cdot d\vec{x} \quad 2.18$$

In diesem Fall wird die Dosisverteilung $D_{acc}(x(v))$ durch die Faltung der statischen Dosisverteilung $D_0(x) = D(x, \rho_M, u_c)$ mit der Aufenthaltswahrscheinlichkeitsfunktion $PDF(x)$ beschrieben (Booth and Zavgorodni, 2001; Leong, 1987; Lujan *et al.*, 1999; McCarter and Beckham, 2000). Für diesen Ansatz wird eine statische Dosisverteilung $D(x, \rho_M, u_c)$ vorausgesetzt, in der sich der Tumor bewegt und währenddessen Dosis akkumuliert. Der Faltungsansatz nach Gleichung 2.18 ist eine vereinfachte Näherung, um die akkumulierte Dosis zu berechnen, die aber als ausreichend genau angenommen wird (Booth and Zavgorodni, 2001; van Herk, 2004).

2.5 Strategien der Bewegungskompensation

Die Tumorbeweglichkeit beschreibt eine zeitliche Variation der Patientengeometrie und es ergibt sich daraus eine Trefferunsicherheit für eine präzise Applikation der Dosis im Gewebe. Verschiedene Strategien wurden entwickelt, um die Bewegungsunsicherheit zu berücksichtigen und zu minimieren. Die Strategien können sowohl über den gesamten Behandlungsverlauf als auch nur in kleinen Teilbereichen wirken. Das Ziel der adaptiven Bestrahlungstechniken ist, die Tumorbeweglichkeit in allen Atemphasen bei der Plan-Optimierung zu berücksichtigen. Abbildung 2.14 vergleicht den Behandlungsablauf mit und ohne Berücksichtigung der Organbewegung während der Planungs- und Behandlungsphase.

Als Planungsgrundlage werden entweder 4D CTs oder wiederholte 3D CT-Studien verwendet (Rietzel *et al.*, 2005), um die Tumorbeweglichkeit zu erfassen. Die wiederholten CT-Studien geben Aufschluss über die mittlere Organfüllung und -position und beschreiben die interfraktionelle Organbewegung. Die 4D CTs stellen die atembedingte Organbewegung dar und eignen sich, die intrafraktionelle Organbewegung zu

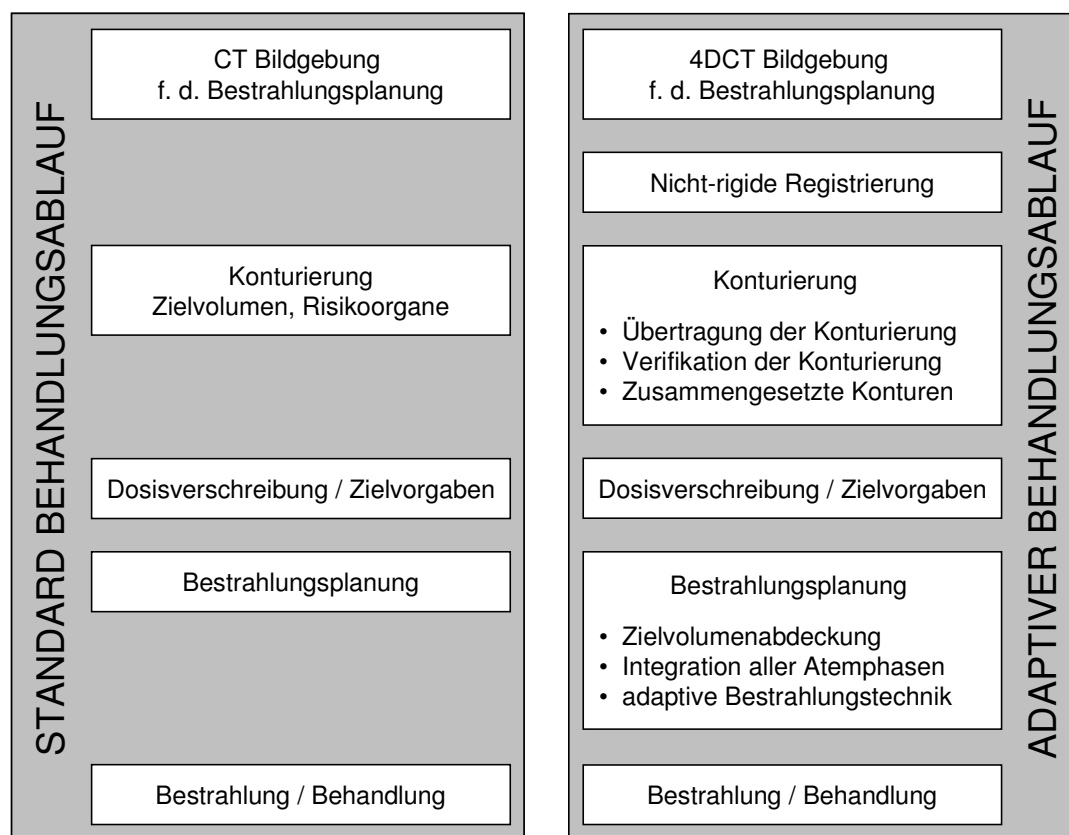


Abbildung 2.14 Integration der Organbewegung in den Behandlungsablauf (Prinzip nach (Rietzel *et al.*, 2005)).

bestimmen. Am Anfang des Arbeitsablaufs in der Strahlentherapie steht die Erfassung der Patientenanatomie über ein CT. Unsicherheiten in der Bildgebung, verursacht durch atmungsbedingte Bewegungsartefakte oder Lagerungsfehler, würden sich auf den kompletten Zeitraum der Behandlung auswirken und sind deshalb zu minimieren.

2.5.1 Bildgebung

Bildgebung zur Bestrahlungsplanung

Werden CT-Aufnahmen ohne Atemtriggerung durchgeführt, so hat die Geschwindigkeit der CT-Datenerfassung einen Einfluss auf die getreue Abbildung der bewegten Objekte (de Koste *et al.*, 2003). Atembedingte Organbewegung wird seit 2003 mittels 4D CT-Bildgebung erfasst (Ford *et al.*, 2003; Vedam *et al.*, 2003) und das Bewegungsausmaß in die Bestrahlungsplanung miteinbezogen. Weiterhin können während der Bilddatenerfassung Atemkommandos eingesetzt werden, um die Reproduzierbarkeit der Atmung zu verbessern (George *et al.*, 2006). Die Bildgebung in tiefer Inspiration wird bei thorakalen Zielvolumina verwendet, um das Lungenvolumen zu vergrößern und die relative Lungenbelastung bei Bestrahlung zu reduzieren (Vandermeer *et al.*, 2007).

Wiederholte Bildgebung

Eine wiederholte Bildgebung wird verwendet, um eine statistische Basis über die Variation des Patientenmodells zu erhalten und eine mittlere Lage der Organe zu ermitteln (Han *et al.*, 2006; Wertz *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2007; Guckenberger *et al.*, 2007b). Während des Behandlungsverlaufes kann sich die Patientengeometrie durch Schwellungen oder Schrumpfung des Gewebes verändern. Für bestimmte Entitäten (Tumore im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, Bronchial-Karzinome) werden in diesem Fall neue Planungs-CTs erfasst und der Bestrahlungsplan wird an die veränderte Anatomie angepasst.

2.5.2 Positionierung, Fixierung

Die Positionierung des Patienten sollte reproduzierbar und genau sein. Lagerungshilfen (Knierollen, Lochbretter, Kopfmasken u. a.) dienen dazu, die Beweglichkeit des Patienten einzuschränken und bewirken eine Immobilisierung (Sack and Thesen, 1998). Die Immobilisierungstechniken gewährleisten eine optimale Fixierung und reproduzierbare Lagerung. Die Relaxation des Patienten ist ein sich langsam einstellender

Entspannungszustand innerhalb einer Fraktion, diese kann eine Änderung der Körperhaltung und demzufolge der Patientengeometrie verursachen.

Die Lagerungsfehler können durch eine bildgestützte Verifikation der Patientenposition, eine regelmäßige Konstanzprüfung der Messmittel und durch eine Schulung des Personals minimiert werden. Ein direkt im Behandlungsraum installiertes System ermöglicht die Verifikation der Patientenposition in Behandlungsposition. In Abbildung 2.15 ist ein Linearbeschleuniger mit mehreren Bildgebungssystemen dargestellt. In der strahlentherapeutischen Abteilung des Uniklinikums in Würzburg stehen folgende Systeme für die Patientenpositionierung zur Verfügung: das Conebeam-CT mit kV Detektor und der Therapiestahl mit MV Detektor. Die Conebeam-CT-Bildgebung erfolgt mit einem niederenergetischen Kegelstrahl und die Patientengeometrie wird während einer Gantry-Rotation erfasst. Als Referenz-Patientenmodell wird das Planungs-CT (Spiral-CT) mit dem Conebeam-CT verglichen und bei Bedarf die Position über eine Tischbewegung korrigiert. Der robotische Tisch (HexaPOD, Medical Intelligence, Elekta, Schwabmünchen) ermöglicht die Patientenpositionierung in 6 Freiheitsgraden. Die Tisch- und Patientenposition kann über das IR-System verifiziert werden.

Eine 2002 eingeführte Lagerungstechnik (Bodyfix) nutzt Vakuummatten, die an die individuelle Körperform des Patienten anpasst werden (Bale *et al.*, 2002; Nevinny-Stickel *et al.*, 2004; Sweeney *et al.*, 2004). Zusätzlich wird über den Patient eine Folie gelegt und an der Matte befestigt (Abbildung 2.16a). Anschließend wird zwischen Folie und Patient ein Unterdruck erzeugt. Dieser Unterdruck hält den Patienten in der Vakuummatte und die Beweglichkeit minimiert sich (Abbildung 2.16b).

Für die stereotaktische Behandlung von thorakalen Tumoren werden Bauchpressen zwischen einer Bügelhalterung und Abdomen arretiert, um die Amplitude der Atembewegung zu reduzieren (Lax *et al.*, 1994). Eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr kann dem Patienten die Atmung erleichtern und die Atemfrequenz reduzieren.

Die Sedierung wird im Bereich der pädiatrischen Bestrahlung verwendet, um eine ruhige Lagerung des Patienten zu gewährleisten. Die Verwendung der Kopfmaskenhalterung erfordert für manche Patienten ebenfalls eine Sedierung, sodass die Maskenhalterung toleriert wird.

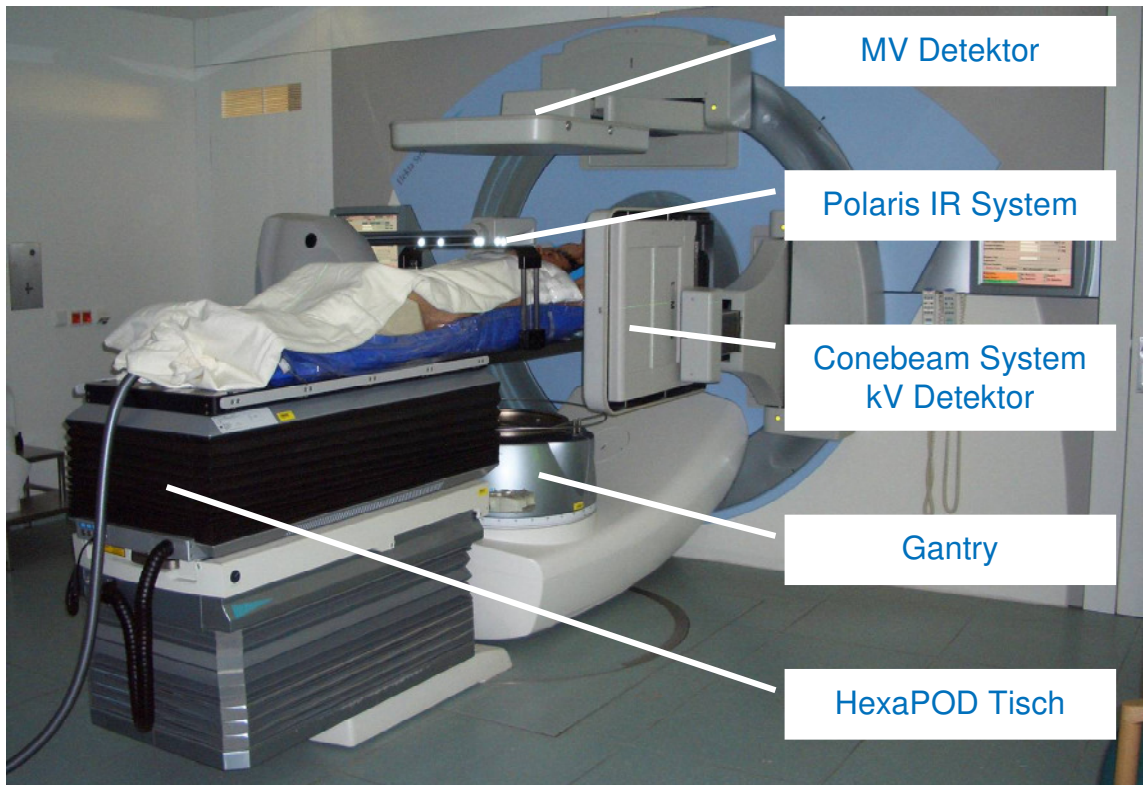


Abbildung 2.15 Behandlungsraum mit direkter Bildgebung am Linearbeschleuniger.



Abbildung 2.16 (a) Lagerung eines Patienten in einer Vakuummatte mit Folie, (b) die mittels Unterdruck den Patienten in der Matte fixiert.

2.5.3 Sicherheitssäume

Sicherheitssäume werden bei der Zielvolumendefinition verwendet, um Unsicherheiten bedingt durch Lagerungsfehler sowie Organ- und Patientenbewegung zu berücksichtigen (Byhardt *et al.*, 1978). Eine allgemeine Empfehlung zur Verwendung von Sicherheitssäumen wurde 1993 im Bericht 50 der ICRU verfasst und 1999 mit dem Bericht 62 ergänzt (ICRU50, 1993; ICRU62, 1999). Die Berichte dienen der Etablierung eines Standards in der Therapie, um Richtlinien für eine konsistente Bestrahlungsplanung zu definieren und eine Vergleichbarkeit von Ergebnissen zu gewährleisten. Es werden die verschiedenen Zielvolumina definiert, die schalenförmig angeordnet sind und sich durch Addition von Sicherheitssäumen ergeben (siehe Abbildung 2.17). Der makroskopisch sichtbare Tumor (Gross Tumour Volume (GTV)) ergibt sich aus der Abgrenzung des Tumors gegenüber dem gesunden Gewebe in verschiedenen Bildgebungsmodalitäten wie zum Beispiel Positronenemissionstomographie, Magnetresonanztomographie (MRT) und CT. Das klinische Zielvolumen (Clinical Target Volume (CTV)) basiert auf dem GTV und einem Sicherheitssaum, der Bereiche subklinischer oder vermuteter Ausbreitung des Tumors einschließt. Das interne Zielvolumen, auch Internal Target Volume (ITV), beinhaltet das zuvor definierte CTV und Unsicherheiten in Ausdehnung, Form und Position des CTV. Das ITV berücksichtigt also alle Positionen des CTV während der Atmung. Die Festlegung des ITV sollte auf einem 4D CT basieren. Das Planungszielvolumen (PTV) besteht aus dem ITV und einem zusätzlichen Sicherheitssaum, der alle technischen Ungenauigkeiten, wie Patientenlagerung, mechanische Ungenauigkeiten des Zubehörs und dosimetrische Unsicherheiten enthält. Auf Grundlage des PTVs erfolgt die Bestrahlungsplanung.

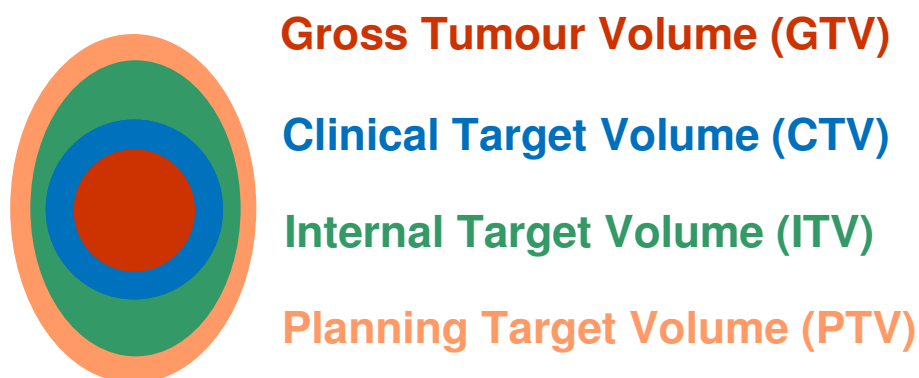


Abbildung 2.17 Zielvolumendefinition nach Empfehlung der ICRU (ICRU62, 1999).

In der Literatur werden Berechnungsformeln vorgestellt, um auf Basis der Organbewegung die Größe der Sicherheitssäume zu bestimmen (Engelsman *et al.*, 2005; van Herk, 2004). Der funktionelle Zusammenhang zwischen Bewegungsausmaß (Amplitude) und notwendigem Sicherheitssaum (Margin) wird auch als Margin-Rezept bezeichnet. Die Größe des Sicherheitssaums wird aus den Werten für den zufälligen und den systematischen Fehler berechnet (siehe Abschnitt 2.1.2), die für jedes Behandlungsinstitut neu bestimmt werden müssen. Die Verwendung zusätzlicher Sicherheitssäume, um die Bewegung zu kompensieren ($CTV + \text{margin} = ITV$), führt zu einer Vergrößerung des PTVs. Dadurch wird auch das umliegende Normalgewebe stärker belastet (Vandermeer *et al.*, 2007). Eine sehr häufig verwendete Kompensationsstrategie für intrafraktionelle Bewegungen ist das ITV Konzept. Das ITV Konzept schließt den gesamten Bewegungsbereich des CTV mit ein.

2.5.4 Adaptive Planung und Bestrahlung

Es stehen verschiedene Strategien für die adaptive Bestrahlung zur Verfügung und diese sind an die technische Ausstattung der Behandlungseinrichtung gebunden. Folgende Bestrahlungstechniken sind derzeit bekannt, um die Tumorbeweglichkeit zu berücksichtigen und zu kompensieren:

- Gating
- Adaption des Bestrahlungsfeldes
- Nachführung des Patienten
- Nachführung des Bestrahlungsgerätes

Die meisten Verfahren sind darauf ausgerichtet, die atembedingte Bewegung zu kompensieren. Eine Kompensation von weiteren intrafraktionellen Bewegungen (z. B. bedingt durch die Peristaltik) ist Gegenstand von aktuellen Untersuchungen.

Das Gating aktiviert nur in bestimmten Atemphasen die Bestrahlung (Ohara *et al.*, 1989). Nachteile dieser Bestrahlungstechnik sind u. a. die deutlich längere Behandlungszeit und die damit verbundene verlängerte Liegedauer des Patienten. Die Wahrscheinlichkeit der Fehlpositionierung steigt bedingt durch spontane Patientenbewegungen oder eine Tumordrift (Vandermeer *et al.*, 2007). Übersteigt die Behandlungsdauer 30 Minuten, steigt die Wahrscheinlichkeit erhöhter Reparaturmechanismen der geschädigten Zellen und die TCP sinkt (Fowler *et al.*, 2004).

Mit der Nachführung des Patienten auf dem Bestrahlungstisch soll z. B. die Atembewegung von Lungentumoren ausglichen werden, sodass sich der Tumor in Relation zu den Raumkoordinaten möglichst nicht mehr bewegt. Der Bestrahlungstisch wird dabei der Tumorbewegung entgegengesteuert (D'Souza *et al.*, 2005; Wilbert *et al.*, 2008).

Die Nachführung der Feldgeometrie bewirkt, dass die Feldform möglichst synchron zur Tumorbewegung angepasst wird (Neicu *et al.*, 2003; Vandermeer *et al.*, 2007). Die Anpassung der Feldgeometrie an die Tumorbewegung kann für die Kompensation der intra- und interfraktionellen Tumorbewegungen eingesetzt werden.

Die Nachführung des gesamten Bestrahlungsgerätes wurde bisher nur für kleinere, kompakte Bestrahlungsgeräte realisiert (Metcalf *et al.*, 2007; Schweikard *et al.*, 2005). Dabei ist ein besonders leichtes und kompaktes Bestrahlungsgerät an einem Roboterarm befestigt (Cyberknife). Für diese robotergestützte Bestrahlung ergeben sich allerdings lange Bestrahlungszeiten, weil der Strahl stark kollimiert ist. Die Gesamtdosisverteilung setzt sich dabei aus vielen Einzelstrahlen zusammen.

Die dynamischen adaptiven Bestrahlungstechniken stellen hohe technische Anforderungen, weil die Gerätetechnik mitunter die gleiche Geschwindigkeit und Beschleunigung umsetzen muss, die der Tumor während der Bewegung erreicht. Für alle adaptiven Verfahren ist ein kontinuierliches Monitoring des Patienten notwendig. Die Lagerung des Patienten wird über Verifikationsaufnahmen und Repositionierung an die ursprüngliche Lagerung im Planungs-CT angepasst. Eine kontinuierliche Erfassung der Tumorbewegung über ein direktes oder indirektes Signal liefert die Information, in welcher Atemphase der Patient sich befindet.

Die Vorgehensweise bei Planoptimierung und Dosisberechnung richtet sich nach der Wahl der Kompensationsstrategie (Abbildung 2.18). Das 4D CT besteht aus mehreren 3D Bilddatensätzen. Jeder 3D Bilddatensatz repräsentiert eine Atemphase. Die Dosisverteilung kann in jedem einzelnen Bilddatensatz berechnet werden. Steht keine adaptive Bestrahlungstechnik zur Verfügung, so wird die Bewegung mit zusätzlichen Sicherheitssäumen berücksichtigt. Als Grundlage für die Bestrahlungsplanung wird die mittlere Atemphase empfohlen. Wenn das Gating angestrebt wird, so wird die Dosisverteilung nur in den CT-Studien berechnet, die den zu bestrahlenden Atemphasen zugeordnet werden. Die Bestrahlungsplanung für eine dynamische Nachführung der

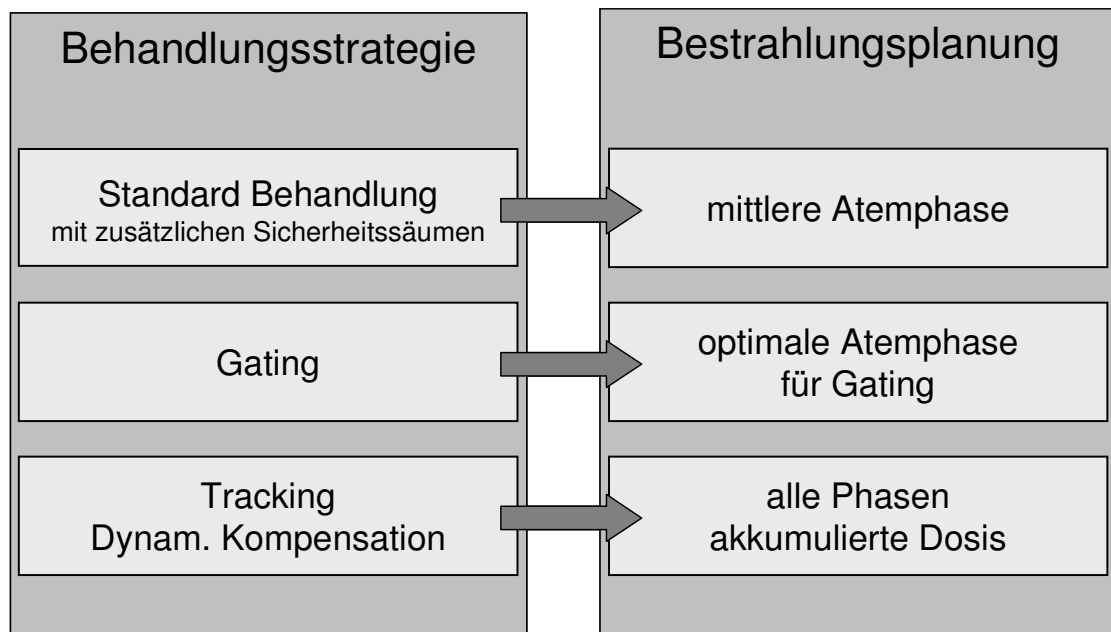


Abbildung 2.18 Auswahl der geeigneten CT-Studie für die Bestrahlungsplanung entsprechend der Behandlungsstrategie.

Feldgeometrie wird durch eine Anpassung der Feldform an die aktuelle Zielvolumenkontur in der entsprechenden CT-Studie realisiert (Alasti et al., 2006; George et al., 2003; Keall et al., 2005; Vandermeer et al., 2007). Die adaptiven Bestrahlungstechniken erfordern eine genaue Modellierung der Tumorbeweglichkeit, die in regelmäßigen Intervallen mit der aktuellen Bewegung verglichen und adaptiert werden muss.

2.5.5 Prädiktive Modellierung

Für die adaptiven dynamischen Bestrahlungstechniken treten Systemverzögerungen zwischen Datenerfassung, Datenverarbeitung und Systemantwort auf. Aus diesem Grund werden adaptive Modelle und vorhersagende Algorithmen angewendet, um die Tumorbeweglichkeit zu modellieren und die echtzeitfähige Adaption zu unterstützen. Die vorhersagenden Algorithmen verwenden adaptive Filter (Vedam *et al.*, 2004) oder adaptive Neuro-Fuzzy-Logik (Jin and Yin, 2005), um eine Aussage über die Bewegung des Tumors in der Zukunft zu treffen (Webb, 2006; D'Souza *et al.*, 2005; McCall and Jeraj, 2007). Die bereits erfasste Bewegungstrajektorie ($t < 0$) wird als a-priori-Information für die vorhersagenden Algorithmen verarbeitet und das prädiktive Modell wird kontinuierlich angepasst. Die Vorhersage der Tumorposition kann die Anpassung der Bestrahlungstechnik an die Tumorbewegung erleichtern.

2.6 Abschließende Bemerkung

In diesem Kapitel wurde die Tumorbeweglichkeit definiert und in intra- und interfraktionelle Variationen eingeteilt. Mit den vorgestellten Techniken zur direkten und indirekten Bewegungserfassung kann das Ausmaß der Tumorbeweglichkeit bestimmt werden. Diese Information ist die Grundlage für die Berechnung der im Gewebe akkumulierten Dosis.

3 Präzisierte Aufgabenstellung

Die Bewegungsunsicherheit beeinflusst die Genauigkeit während der Bildgebung, Planung und Behandlung (Rietzel *et al.*, 2005). Zunächst soll das Ausmaß der Tumorbeweglichkeit erfasst werden, um diese Information für die spätere Dosisakkumulation nutzen zu können. Es werden geeignete Methoden ausgewählt, um die Bewegung zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Behandlungszeitraum zu erfassen. Nach der Erfassung folgen Analyse und Vergleich der Bewegungen. Die Reproduzierbarkeit und Variation der Bewegung werden untersucht.

In der vorangegangenen Problemanalyse wurden verschiedene Ansätze vorgestellt, um die Auswirkung von Organbewegung auf die akkumulierte Dosis zu bestimmen. Mit diesen Methoden soll untersucht werden, inwiefern sich die Tumorbeweglichkeit und deren Variation auf die akkumulierte Dosis auswirken. Die Auswirkung der Bewegung auf die akkumulierte Dosis ist zu untersuchen, indem eine Methode zur Ermittlung der akkumulierten Dosis ausgearbeitet wird. Es werden Einflussfaktoren auf die akkumulierte Dosis und Strategien zur Reduktion des Bewegungseinflusses untersucht.

Die akkumulierte Dosis kann auch experimentell bestimmt und damit die berechnete Dosis überprüft werden. Dieser Teil der Arbeit soll einen Vergleich zwischen berechneter und gemessener Akkumulation der Dosis darstellen. Ziel ist dabei die experimentelle Evaluierung des Gesamtprozesses. Es gilt einen geeigneten Phantom-aufbau für die Simulation von Organbewegung und die dosimetrische Verifikation zu entwickeln. Der dosimetrische Einfluss der Tumorbeweglichkeit auf die Dosis im Zielvolumen wird mit und ohne Kompensation untersucht.

Abschließend werden die Erkenntnisse in der Zusammenfassung erläutert und die Konsequenzen für die klinische Anwendung formuliert.

4 Erfassung der Bewegung

4.1 Techniken der Bewegungserfassung

Eine Variation des Tumors in Form und Position kann während des gesamten Behandlungsablaufes zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten. Die Aufteilung in intra- und interfraktionelle Variationen ist in Abbildung 4.1 anhand einer Zeitskala dargestellt.

Für die Erfassung der inter- und intrafraktionellen Bewegungen wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene Verfahren verwendet, die in Tabelle 4.1 aufgeführt sind. Die quantitative Erfassung der Bewegung gilt als Voraussetzung, um die Auswirkung auf die Dosisverteilung bestimmen zu können. Im folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Bildgebungsmodalitäten vorgestellt, die für die Bewegungserfassung verwendet wurden. Die dosimetrischen Auswirkungen der hier erfassten Bewegungen werden in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben.

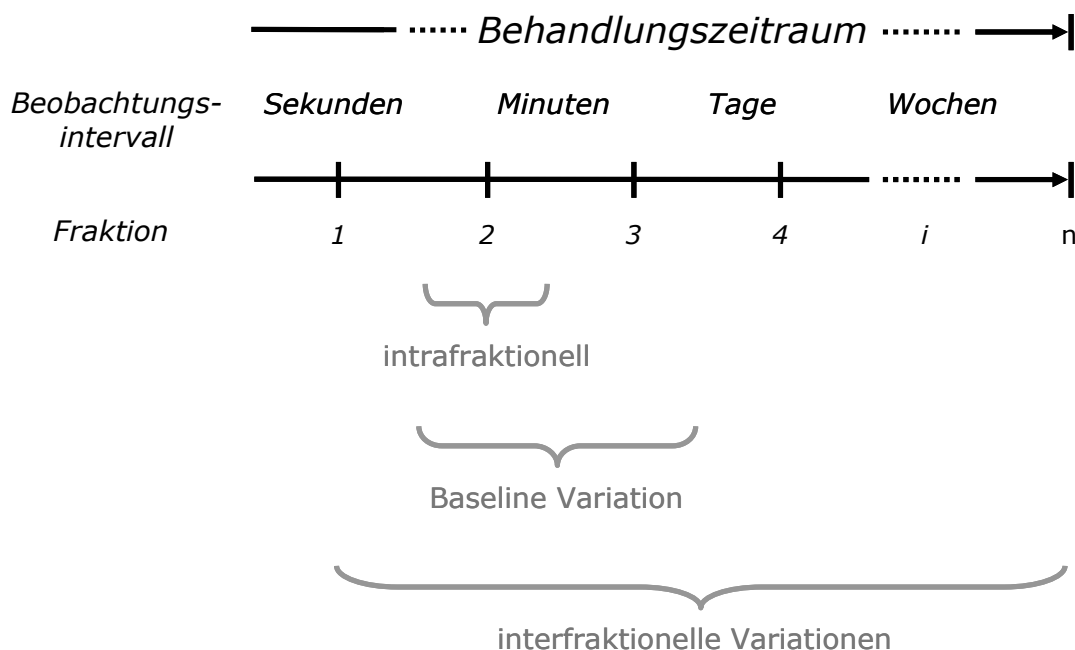


Abbildung 4.1 Intra- und interfraktionelle Variationen während des Behandlungszeitraumes.

Tabelle 4.1 Bildgebende Verfahren für die Bewegungserfassung

Form der Organbewegung	Modalität der Bildgebung	Akquisitions-Zeitpunkt	Weiterverwendung für
intrafraktionell	4D CT	vor der Bestrahlungsserie	Bestrahlungsplanung
	MV Tracking	während der Bestrahlungsfraction	Überwachung
interfraktionell	Conebeam-CT	vor der Bestrahlungsfraction	Positionierung, Bestrahlungsplanung
	wiederholte CTs	zwischen den Bestrahlungsfractionen	Bestrahlungsplanung

4.1.1 Intrafraktionelle Variationen

4D CT

Die atemkorrelierte CT-Bildgebung ist seit mehreren Jahren in der klinischen Bestrahlungsplanung etabliert, um die Organbewegung bei der Zielvolumendefinition zu erfassen und zu berücksichtigen. Das 4D CT (Siemens Sensation Open; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) wurde in dieser Arbeit als Referenzverfahren betrachtet, um es mit anderen Modalitäten zu vergleichen. Die Erfassung des Atemsignals zur 4D CT-Rekonstruktion (siehe Abschnitt 2.2.2) erfolgte mittels Bauchgurt und Drucksensor (Anzai AZ-733V; Anzai Medical Solutions, Japan). Mit dem Drucksignal konnten die Rohdaten der CT-Studie in die einzelnen Atemphasen aufgeteilt und retrospektiv rekonstruiert werden. Das Drucksignal wurde außerhalb der Siemens Software verarbeitet, um die Triggerpunkte für die Rekonstruktion amplituden- oder zeitbasiert zu bestimmen (Wilbert *et al.*, 2007). Vor der Bestrahlung wurden die atembedingten Bewegungen im 4D CT quantifiziert, um diese Information in die Zielvolumendefinition und Bestrahlungsplanung mit einfließen zu lassen. Die absolute Bewegungsamplitude resultierte aus der Zielvolumenposition in 100 % Inspiration und 100 % Expiration in der 4D CT-Studie bei normaler Ruheatmung.

MV Tracking

Die intrafraktionellen (atembedingten) Bewegungen wurden mit dem MV Detektor während der Bestrahlung aufgenommen und mittels MV Tracking (siehe Abschnitt 2.2.2) ausgewertet. In der aktuellen Arbeit wurde das MV Tracking verwendet, um die intrafraktionelle Organbewegung verschiedener Patientenpopulationen retrospektiv auszuwerten und die Ergebnisse mit einem etablierten Verfahren (4D CT) zu

vergleichen. Im Gegensatz zum 4D CT bietet das MV Tracking die Möglichkeit, die Tumorbewegung über mehrere Atemzyklen hinweg zu analysieren. Diese Tumortrajektorien wurden hinsichtlich der Atemamplitude und –geschwindigkeit ausgewertet und liefern damit Informationen über die zeitliche Konstanz der Tumorbeweglichkeit. Der Schwerpunkt der Bewegungsanalyse liegt auf der Erfassung intrafraktioneller Bewegungen.

4.1.2 Interfraktionelle Variationen

Die interfraktionellen Variationen gehören zur Gruppe der Variationen, die zwischen mehreren Bestrahlungsfraktionen auftreten. Dazu zählt zum einen die Positionierungsgenauigkeit, die eine veränderte Position des Zielvolumens und der umliegenden Organe beschreibt. Zum anderen kann die Form des Zielvolumens oder umliegender Organe bedingt durch Gewebeschwellung oder –schrumpfung variieren.

Conebeam-CT

Die Positionierungsgenauigkeit wurde mit der Conebeam-CT-Bildgebung (Synergy XVI, Elekta, Crawley, GB) vor Bestrahlung überprüft, um die Größenordnung der Positionierungsfehler zu bestimmen. In einer früheren Phantomstudie konnte die Positionierungsgenauigkeit des Conebeam-CT-Systems in Kombination mit einem robotischen Tisch ausgewertet werden (Meyer *et al.*, 2007). Zusätzlich bietet das Conebeam-CT als wiederholte Bildgebung die Möglichkeit, interfraktionelle Veränderungen der Tumorgöße oder Organfüllung abzubilden. Es wurden Conebeam-CTs an mehreren Behandlungstagen erfasst und hinsichtlich einer variierenden Organfüllung ausgewertet.

Wiederholte CTs

Es wurden wiederholte 3D CT-Studien mit dem Spiral-CT (Siemens Sensation Open; Siemens Medical Solutions, Erlangen) erfasst, um eine interfraktionelle Änderung in der Patientenanatomie, bedingt durch den Tumorregress, darzustellen.

4.1.3 Verwendete Gerätetechnik und Software

Für die Bildgebung, Bestrahlungsplanung und Bestrahlung wurden folgende Systeme verwendet:

- 4D CT (Siemens Sensation Open; Siemens Medical Solutions, Erlangen)

4.2 Erfassung und Evaluierung der Bewegung

- Bestrahlungsplanungssystem (Pinnacle³TM, Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, USA)
- Linearbeschleuniger mit Conebeam-CT, kV und MV Detektoren und HexaPOD Tisch (SynergyS, Elekta, Crawley, GB)
- Industrie-Roboter (Mitsubishi RV-1A, Mitsubishi Electric, Ratingen)

Die aufgeführten Programme wurden für den internen Gebrauch entwickelt und in dieser Arbeit für die Datenverarbeitung verwendet:

- RespMap: Externe Bearbeitung des Atemsignal und Festlegen der Triggerpunkte für die Bildrekonstruktion (Wilbert *et al.*, 2007)
- PortalTrack: Aufnahme und Verarbeitung der Portalaufnahmen (Baier *et al.*, 2007)
- PatMon: Überwachung der intrafraktionellen Patientenbewegung (Richter *et al.*, 2006)

4.2 Erfassung und Evaluierung der Bewegung

Die intra- und interfraktionellen Bewegungen wurden für unterschiedliche Patientenpopulationen erfasst. Tabelle 4.2 gibt einen Überblick der untersuchten Patientenpopulationen. Die Erfassung der Bilddaten konnte in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum in Würzburg nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten durchgeführt werden.

Die größten intrafraktionellen Variationen werden durch die Atmung verursacht und sind im Abdomen- und Thoraxbereich zu erwarten. Die Erfassung der Atembeweglichkeit des Zielvolumens im Abdomen- und Thoraxbereich erfolgte für zwei Entitäten (Mamma-Karzinom und pulmonale Läsionen). Der Einfluss von Tumorregress

Tabelle 4.2 Untersuchte Patientenpopulationen

Form der Organbewegung		Entität	Anzahl
intrafraktionell	Atembeweglichkeit	Mamma-Karzinom	10
	Atembeweglichkeit	Pulmonale Läsionen	30
interfraktionell	Positionierungs- genauigkeit	Schädel, HNO, Thorax, Abdomen, Becken	95
	Organfüllung	Prostata-Karzinom	10
	Tumorregress	Bronchial-Karzinom	13

und veränderter Organfüllung wurde für Patienten mit Bronchial- bzw. Prostata-Karzinom erfasst. Die Ermittlung der Positionierungsgenauigkeit erfolgte für eine gemischte Population mit unterschiedlichen Tumor-Entitäten.

4.2.1 Atembeweglichkeit beim Mamma-Karzinom

Patientenkollektiv

Die Bewegung der Thoraxwand wurde für ein Patientenkollektiv mit linksseitigem Mamma-Karzinom ($n = 10$) quantifiziert. Die Bewegungserfassung erfolgte vor Bestrahlungsbeginn (4D CT) und während der Bestrahlung (MV Tracking). Im 4D CT wurde in der Isozentrumsschicht ein Punkt auf die Außenkontur der Mamma gesetzt und die absolute Bewegung senkrecht zur tangentialen Bestrahlungsrichtung bestimmt (Abbildung 4.2a). Um die intrafraktionelle Bewegung des Zielvolumens während der Bestrahlung zu beobachten, erfolgte einmal wöchentlich die kontinuierliche Aufzeichnung der zwei tangentialen Bestrahlungsfelder mittels MV Detektor. Insgesamt wurden 100 Filme (pro Patient jeweils zwei Filme in den 5 Behandlungswochen) erfasst und die absolute Bewegung der Thoraxwand mit dem MV Tracking ausgewertet.

Ergebnisse

Abbildung 4.2a zeigt eine Portalaufnahme mit der entsprechenden Suchmaske (weiß umrandete Bereiche) und Abbildung 4.2b die aus dem MV Tracking resultierende Trajektorie. Die Organbewegung wurde über die dargestellte Maske verfolgt und die resultierende Trajektorie in X-Richtung ausgewertet: in diesem Beispiel betrug die maximale Peak-to-Peak-Amplitude 1,8 mm und die mittlere Amplitude 1,5 mm. Insgesamt konnten für alle Patientinnen nur geringe Bewegungen der Thoraxwand ermittelt werden.

In Abbildung 4.3 ist die Verteilung der absoluten Bewegungsamplituden in Boxplot-Darstellung aufgetragen, die sich aus dem 4D CT und aus dem MV Tracking ergeben ($A_{4D\ CT}$, $A_{MV\ Mean}$, und $A_{MV\ Max}$). Die Spannweitelinien symbolisieren den Bereich zwischen Minimum und Maximum. Der dunkel ausgefüllte Bereich markiert den Interquartilabstand (Differenz zwischen 25% - und 75% - Quantil), in dem 50 % der Datenwerte liegen, und den Mittelwert (weißes Kästchen). Die atembedingte Bewegung der Mamma im 4D CT beträgt 0,2 – 3,8 mm, im Mittel 1,9 mm. Für die Bewegungs

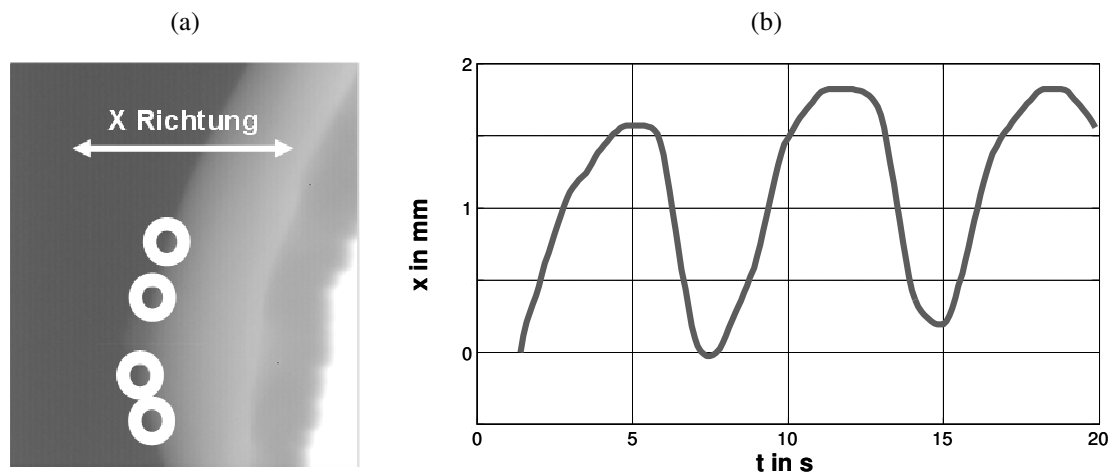


Abbildung 4.2 (a) Aufnahme des MV Detektors während der Tangenten-Bestrahlung und (b) die resultierende Trajektorie in X-Richtung.

erfassung im 4D CT liegen 75 % der Amplituden unterhalb von 2,2 mm. Auch für das MV Tracking wurden zum Großteil sehr geringe Amplituden ermittelt: 75 % der Amplituden sind kleiner als 3 mm. Die Auswertung der Bewegungstrajektorien im MV Tracking liefert mittlere und maximale Amplituden mit folgender Spannweite: $A_{MV \text{ Mean}}$ 0,5 – 4,2 mm und $A_{MV \text{ Max}}$ 0,8 – 5,9 mm. Der Vergleich zeigt eine gute Reproduzierbarkeit der Bewegungsamplituden im 4D CT und MV Tracking, die während und vor Bestrahlung gemessen wurden. Die gemessene Variation der Amplituden während der Bestrahlung (MV Tracking) war höher, weil im Vergleich zum 4D CT (Bildakquisition ca. 60 s mit Rekonstruktion eines Atemzyklus) die Organbewegung über mehrere Atemzyklen und an 5 unterschiedlichen Behandlungstagen erfasst wurde. Das MV Tracking liefert Bewegungstrajektorien, die während den einzelnen Bestrahlungsfeldern erfasst wurden und bietet damit eine umfassendere Analyse des Bewegungsprozesses hinsichtlich intra- und interfractioneller Schwankungen (Richter *et al.*, 2009).

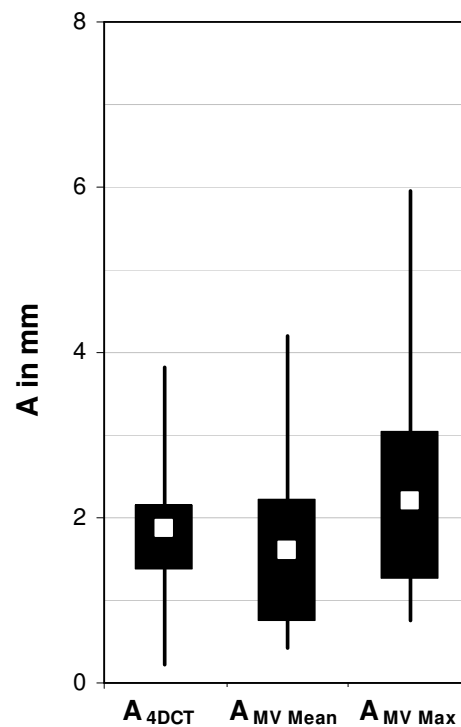


Abbildung 4.3 Verteilung der Bewegungsamplituden aus dem MV Tracking und 4D CT-Bildgebung in Boxplot-Darstellung.

4.2.2 Atembeweglichkeit von pulmonalen Läsionen

Patientenkollektiv

Eine weitere Population stellen 26 Patienten mit insgesamt 30 kleinvolumigen Läsionen in der Lunge dar, die stereotaktisch und bildgestützt behandelt wurden. Für jeden Patienten wurde für die Bestrahlungsplanung ein 4D CT erfasst. Die Behandlung der Patienten erfolgte an einem Beschleuniger, der mit einem kV Conebeam-CT und einem MV Detektor System ausgestattet ist. Die Patienten wurden im stereotaktischen Bodyframe oder im BodyFix System gelagert (siehe Abschnitt 2.5.2). Für 15 von 24 Patienten kam die Bauchpresse zur Anwendung, um den Atemhub zu reduzieren. Die Verifikation der Behandlungsposition erfolgte mit dem Conebeam-CT. Während der Bestrahlung wurden Bildsequenzen mit dem MV Detektor erfasst und anschließend retrospektiv ausgewertet (MV Tracking). Insgesamt wurden während der jeweils ersten Bestrahlungsfraction 106 Filme mittels MV Detektor aufgezeichnet. Zusätzlich wurden 11 der 30 Zielvolumina auf interfraktionelle Variationen untersucht, indem die Tumorbewegung während der ersten drei Bestrahlungsfractionen mit dem MV Tracking überwacht wurde. (Richter *et al.*, 2010)

Die Bewegungsamplitude zum Zeitpunkt der Bestrahlungsplanung wurde in den 4D CT-Studien bestimmt. In den Extremphasen der Atmung wurde der makroskopische Tumor konturiert und die absolute Differenz der Schwerpunktkoordinaten wurde als Bewegungsamplitude im 4D CT definiert (A_{4DCT}). In Abbildung 4.4 ist beispielhaft eine Trajektorie aus dem MV Tracking dargestellt. Die Trajektorie kann in

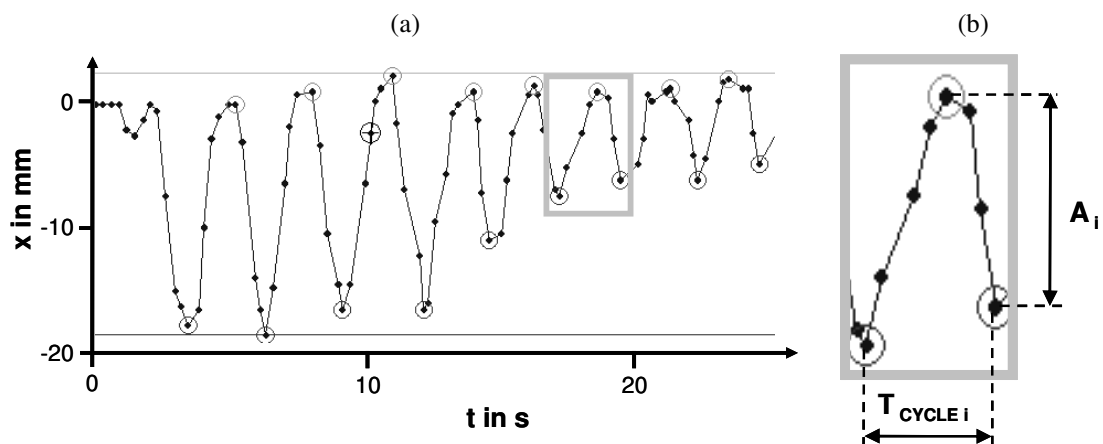


Abbildung 4.4 (a) Verlauf einer Trajektorie aus dem MV Tracking und (b) ein einzelner Atemzyklus mit Amplitude A_i und Zyklusdauer $T_{CYCLE i}$.

n Atemzyklen aufgeteilt werden. Als absolute Amplitude A_i wird die Differenz der minimalen und maximalen Tumorposition in jedem Atemzyklus i definiert ($i = 1, \dots, n$). In Anlehnung an die Literatur als auch in der klinischen Routine, wird die absolute Bewegung (Peak-to-Peak Amplitude) des Tumors im Folgenden als Amplitude bezeichnet. Für jede Trajektorie wurden aus den einzelnen Atemamplituden A_1, \dots, A_n die mittlere und maximale Amplitude bestimmt. Für die Analyse der Trajektorien aus dem MV Tracking wurden folgende Parameter betrachtet:

- mittlere und maximale Amplitude ($A_{\text{Mean MV}}, A_{\text{Max MV}}$)
- Dauer eines Atemzyklus (T_{CYCLE})
- Intrafraktionelle Baseline-Drift
- Geschwindigkeit (v) des Zielvolumens

Die Baseline-Drift wurde einzeln für jede Trajektorie/Bestrahlungsfeld über den gleitenden Mittelwert (Fensterbreite von 2 Atemzyklen) berechnet. Eine Baseline-Verschiebung gibt an, ob sich der Bewegungsschwerpunkt über mehrere Atemzyklen hinweg verändert hat. Die Geschwindigkeit (v) des Zielvolumens wurde über den Quotienten aus der absoluten Weg- und Zeitdifferenz zwischen zwei benachbarten Punkten der Trajektorie berechnet.

Ergebnisse

Bewegungsamplitude

Die Bewegungsamplituden im 4D CT lieferten Werte von 0,7 mm – 17,9 mm, Median 4,9 mm. In Abbildung 4.5 sind die Position und die zugehörige Bewegungsamplitude der 30 untersuchten pulmonalen Zielvolumina dargestellt. Höhere Amplitudenwerte wurden für die Tumore in den kaudalen und posterioren Anteilen der Lunge beobachtet. Die detektierten Bewegungsamplituden im MV Tracking liegen im Bereich von 0,4 mm – 19 mm, Median 4,8 mm.

Abbildung 4.6a zeigt den Zusammenhang zwischen den Amplitudenwerten aus den 4D CT-Studien ($A_{4\text{DCT}}$) und den mittleren Amplituden aus dem MV Tracking ($A_{\text{Mean MV}}$). Es wurde eine starke Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten (CC) von 0,99 beobachtet. Die Variation der Amplituden wurde mit der Standardabweichung beschrieben (Balken in der Boxplot-Darstellung). Für 3 von 30 Patienten wurde eine sehr geringe und unregelmäßige Tumorbewegung (<3 mm) mittels MV Tracking

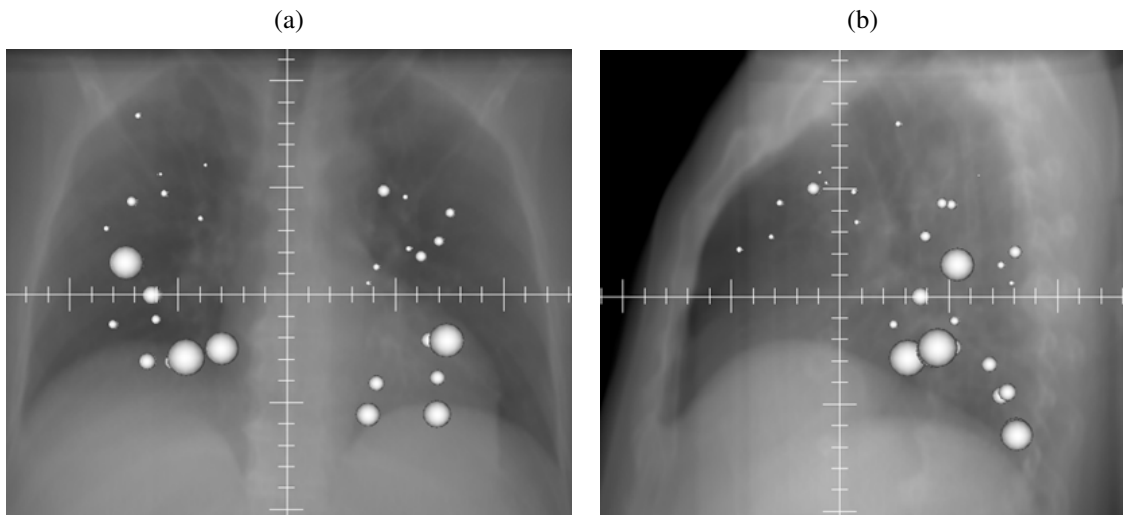


Abbildung 4.5 (a) Übersicht der Tumore überlagert auf ein CT in anterior-posterior und (b) lateraler Ansicht. Die Größe der Punkte ist korreliert mit der Bewegungsamplitude im 4D CT.

gemessen. Es wurde für diese Trajektorien keine mittlere Amplitude sondern nur die maximale Positionsänderung bestimmt. Die Amplituden im 4D CT und MV Tracking unterschieden sich im Mittel um $1,7 \text{ mm} \pm 1,4 \text{ mm}$. Die maximale Abweichung zwischen 4D CT und MV Tracking wurde für sehr bewegliche Tumore beobachtet ($A_{\text{Mean MV}} 5,9 \text{ mm}$).

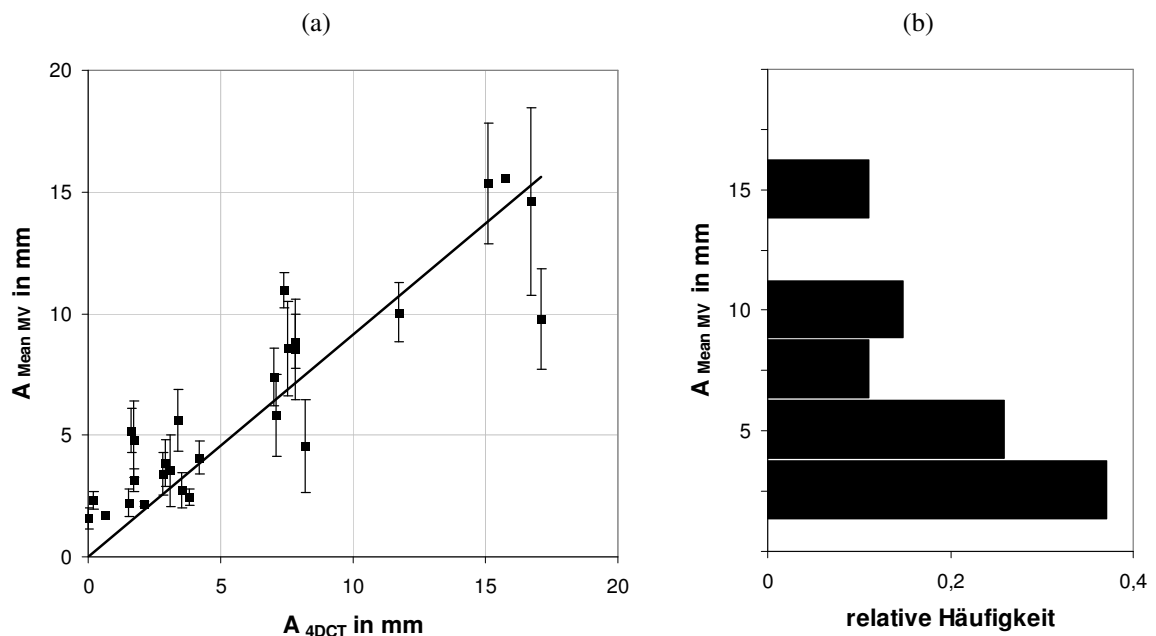


Abbildung 4.6 (a) Korrelation zwischen Bewegungsamplitude gemessen im 4D CT (A_{4DCT}) und der mittleren Amplitude aus dem MV Tracking ($A_{\text{Mean MV}}$). (b) Häufigkeitsverteilung der mittleren Amplituden. In beiden Grafiken ist die mittlere Amplitude auf der Ordinate dargestellt.

Die Messwerte der beiden Bildgebungsverfahren (4D CT und MV Tracking) unterscheiden sich aufgrund von technischen und patientenbedingten Einflüssen. Die gemessenen Amplituden können zwischen Bestrahlungsplanung und Bestrahlung variieren, weil der Patient mittlerweile, z. B. bedingt durch äußere Umstände, ein anderes Atemmuster zeigt. Die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten der beiden Bildgebungsverfahren führen dazu, dass die Atembewegung insbesondere für unregelmäßige Atemmuster anders abgebildet wird. Das 4D CT wird innerhalb 1 Minute erfasst und liefert nur einen einzigen rekonstruierten Atemzyklus. Die Bewegungstrajektorie resultiert aus der kontinuierlichen Aufnahme des Bestrahlungsfeldes und erlaubt die Analyse mehrerer Atemzyklen.

In Abbildung 4.6b ist die Häufigkeitsverteilung der Amplitudenwerte aus dem MV Tracking dargestellt. Dabei bewegten sich 48 % der untersuchten Zielvolumina mehr als 5 mm und 18 % mehr als 10 mm. Nach den Richtlinien der American Association of Physicists in Medicine (AAPM) wird eine Bewegungserfassung und Kompensation empfohlen, wenn die Bewegungsamplitude mehr als 5 mm beträgt (Keall *et al.*, 2006). Dies betrifft fast 50 % der hier untersuchten pulmonalen Läsionen.

In Abbildung 4.7a sind die intrafraktionellen Variationen der mittleren und maximalen Bewegungsamplituden ($A_{\text{Mean MV}}$ und $A_{\text{Max MV}}$) für die 30 untersuchten Zielvolumina dargestellt. Jeder Datenpunkt entspricht einem Bestrahlungsfeld. Die mittlere Bewegungsamplitude ($A_{\text{Mean MV}}$) variierte im Durchschnitt um 1 mm und maximal um 3,7 mm. Die maximale Amplitude ($A_{\text{Max MV}}$) zeigte mittlere Schwankungen von 1,4 mm und maximal 4,2 mm. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich keine systematische Änderung der Amplitude über die Behandlungsfraction hinweg. Die Differenz von $A_{\text{Mean MV}}$ zwischen erstem und letztem Bestrahlungsfeld betrug für alle Zielvolumen im Mittel $0,4 \text{ mm} \pm 1,4 \text{ mm}$, maximal 3,2 mm. Eine erhöhte Variation der Bewegungsamplituden wurde für sehr mobile Tumore mit großen Amplituden beobachtet. Stark bewegliche Tumore wurden vermehrt in den kaudalen Anteilen der Lunge beobachtet.

Die Veränderung der Tumorbeweglichkeit zwischen zwei Bestrahlungsfractionen ist für 11 Zielvolumina in Abbildung 4.7b dargestellt. Die größten Schwankungen wurden für die Tumore mit großen Bewegungsamplituden beobachtet. Für den Großteil der Zielvolumina liegt die interfraktionelle Variation der Amplituden im Größenbereich der intrafraktionellen Schwankungen. Für einzelne Zielvolumen änderte sich die maximale

Amplitude bis zu 8 mm zwischen zwei Bestrahlungsfractionen. Die Schwankung der mittleren Amplitude zwischen zwei Bestrahlungsfractionen war geringer und betrug maximal 5 mm.

Atemzyklusdauer

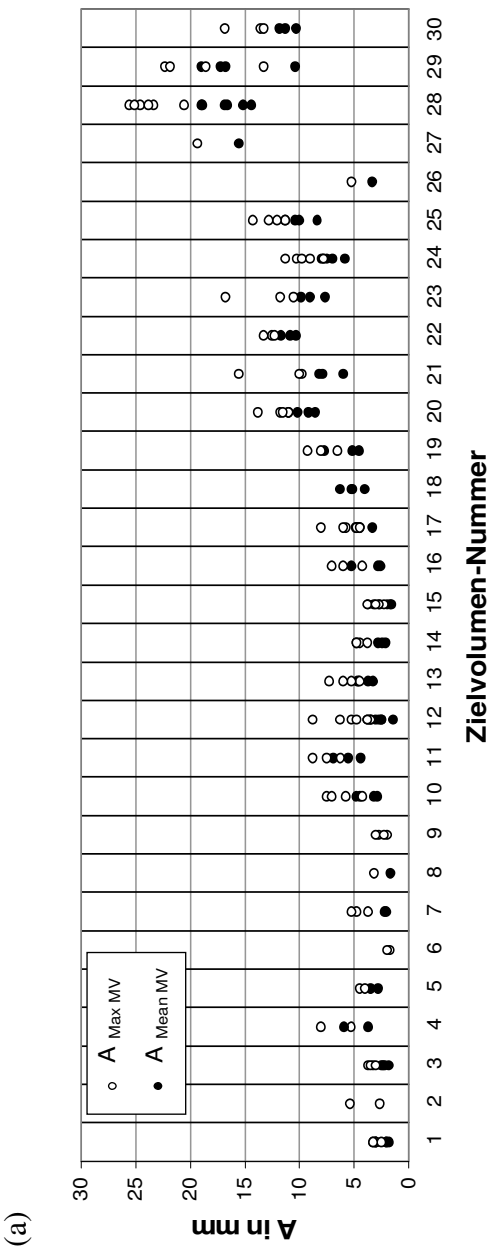
Neben den Atemamplituden wurde auch die Atemzyklusdauer ausgewertet. Die mittlere Atemzyklusdauer betrug $3,3 \text{ s} \pm 0,7 \text{ s}$. Die intrafraktionelle Variation der Atemzyklusdauer war im Mittel 0,2 s und maximal 2,9 s. Entgegen der Erwartung, dass der Patient sich während der Bestrahlungsfraction entspannt (Relaxation), wurde keine systematische Veränderung der Atemzyklusdauer über die Behandlungsfraction hinweg festgestellt.

Geschwindigkeitswerte

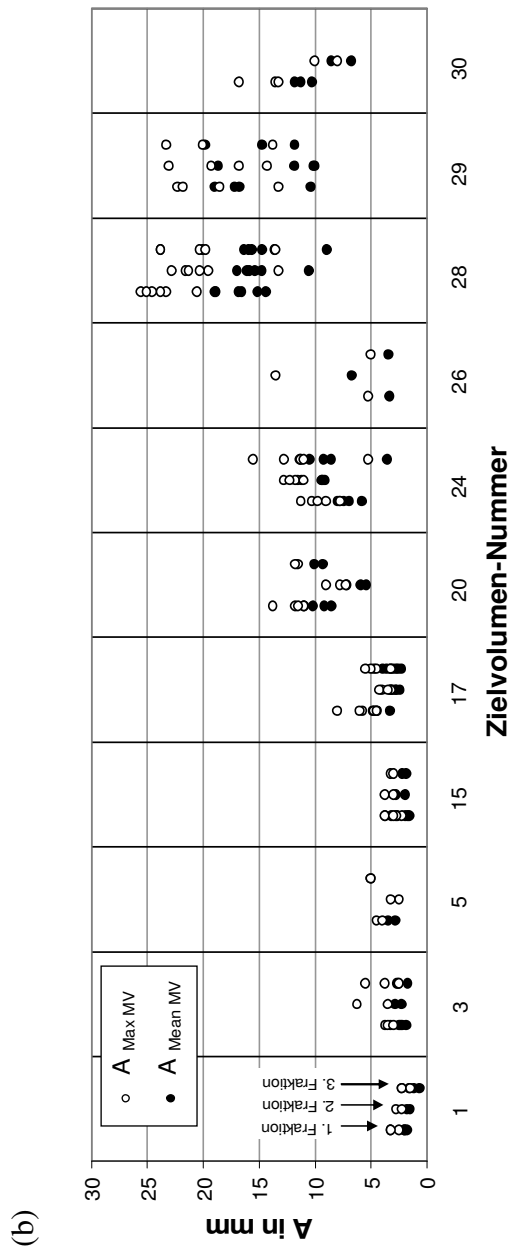
Die mittleren und maximalen Geschwindigkeitswerte für jedes Bestrahlungsfeld sind in Abbildung 4.8a für die 30 Zielvolumina aufgetragen. Die Geschwindigkeitswerte aller Trajektorien sind in der Häufigkeitsverteilung in Abbildung 4.8b dargestellt. Die mittlere Geschwindigkeit der Tumore betrug $3,4 \text{ mm/s} \pm 3,3 \text{ mm/s}$, maximal 14,6 mm/s. Die maximale Geschwindigkeit innerhalb der Trajektorien erreichte einen Höchstwert von 61,1 mm/s. Die intrafraktionelle Variation der mittleren Tumorgeschwindigkeit betrug 3,3 mm/s. Den Erwartungen entsprechend zeigten sehr bewegliche Tumore im kaudalen Anteil der Lunge auch höhere Maximal- und Durchschnittsgeschwindigkeiten als weniger mobile Tumore im oberen Lungenabschnitt. Mit der Häufigkeitsverteilung der Geschwindigkeitswerte lassen sich Aussagen darüber treffen, für welchen Anteil der Behandlungen bestimmte Grenzwerte überschritten werden. Diese Grenzwerte sind für die technische Realisierung der dynamischen Bewegungskompensation von Interesse. Limitierungen sind zum Beispiel, wie schnell die Feldform über die Lamellen ($v_{\text{Max}} = 33 \text{ mm/s}$) (Wijesooriya *et al.*, 2005) oder der Behandlungstisch ($v_{\text{Max}} = 8 \text{ mm/s}$) (Wilbert *et al.*, 2008) der Tumorbewegung angepasst werden können. Die Geschwindigkeitswerte von 8 mm/s und 33 mm/s wurden in 17 % und 1 % der Behandlungszeit überschritten.

Abbildung 4.7

(a) Die intrafraktionelle Variation der Bewegungsamplitude in superior-inferiorer Richtung für 30 pulmonale Zielvolumina. Jeder Datenpunkt entspricht der mittleren (●) oder maximalen (○) Amplitude eines Bestrahlungsfeldes.



(b) Die interfraktionelle Variation der Bewegungsamplituden für 11 Zielvolumina, die über drei Fraktionen hinweg beobachtet wurden.



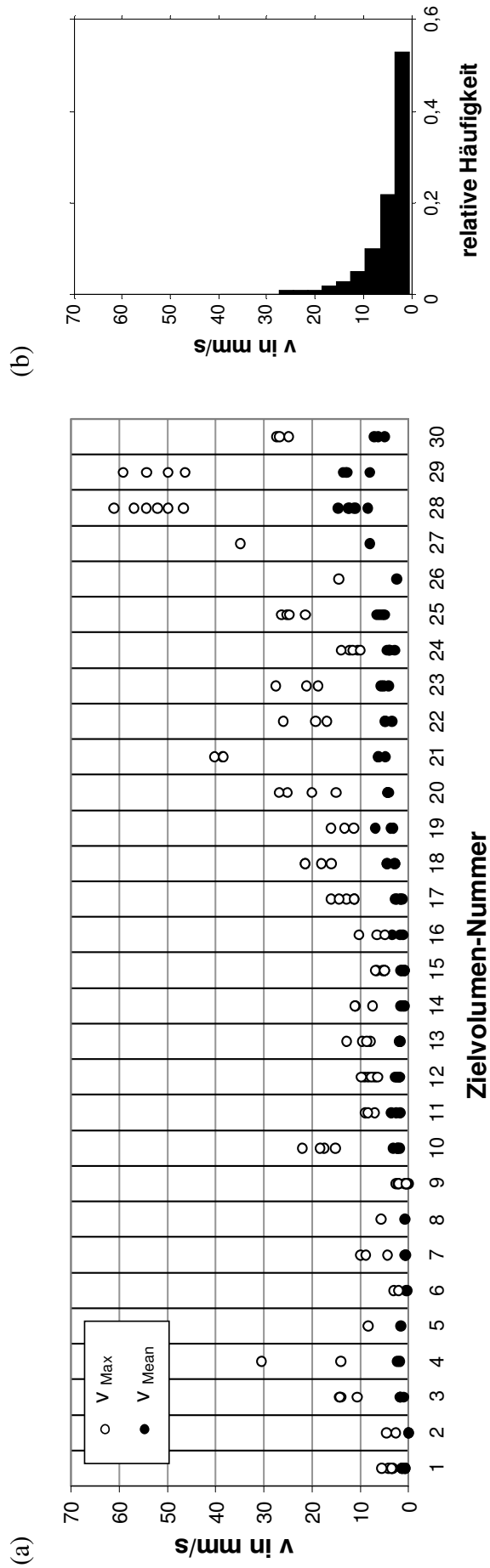


Abbildung 4.8 (a) Die intrafraktionelle Variation der Geschwindigkeit für die 30 untersuchten pulmonalen Zielvolumina. Ein Datenpunkt stellt den Wert der mittleren (\bullet) und maximalen (\circ) Geschwindigkeit v des Tumors für ein Bestrahlungsfeld dar. (b) Die Häufigkeitsverteilung der mittleren Geschwindigkeiten aller Tumore. In beiden Grafiken ist die Geschwindigkeit auf der Ordinate dargestellt.

Baseline-Drift

Die Baseline (gleitender Mittelwert) wurde für jede Trajektorie berechnet, um eine langsame Verlagerung des Bewegungsschwerpunktes zu erfassen. Die mittlere Länge der Trajektorien betrug 45,8 s mit einer minimalen und maximalen Dauer von 11 s und 118 s. Die Änderung des gleitenden Mittelwertes (Baseline-Drift) wurde in Relation zum ersten Datenpunkt der Trajektorie berechnet.

Die Häufigkeitsverteilung für alle Trajektorien ist in Abbildung 4.9 dargestellt. Drei relevante Intervalle wurden definiert (± 1 mm, ± 2 mm und ± 4 mm), um die Häufigkeit der Intervallüberschreitung zu quantifizieren. Baseline-Drifts von mehr als ± 1 mm, ± 2 mm und ± 4 mm wurden in 47,1 %, 17,1 % und 4,5 % der Behandlungszeit aller untersuchten Zielvolumina beobachtet. Häufigere und größere Schwankungen der Baseline zeigten sich für die sehr mobilen Tumore.

In der vorgestellten Analyse wurden Baseline-Drifts detektiert, die innerhalb eines Bestrahlungsfeldes auftraten. Die Referenz der Baseline (Position $x = 0$ mm) wurde vor

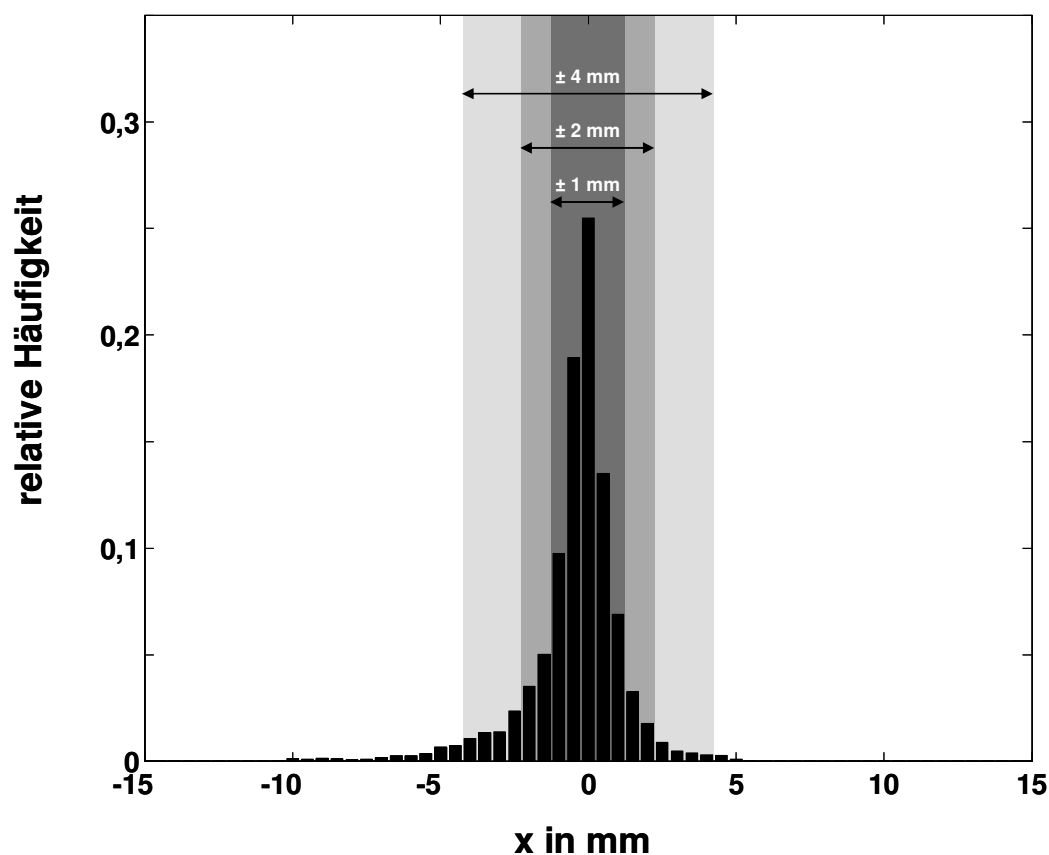


Abbildung 4.9 Histogramm der Baseline-Drifts für alle Tumortrajektorien.

Beginn jedes Bestrahlungsfeldes neu definiert. Wenn sich die Atemmittelposition des Tumors über mehrere Bestrahlungsfelder hinweg in die gleiche Richtung verschiebt, so ist insgesamt eine größere Baseline-Drift zu erwarten. Dieser kumulative Effekt von mehreren Baseline-Drifts wurde somit nicht berücksichtigt.

Die Bildgebung über das MV Tracking ermöglichte eine kontinuierliche Darstellung der Tumorbewegung während der Bestrahlung. Der Vorteil dieses Verfahrens lag darin, dass keine implantierten Marker verwendet wurden und der Patient keiner zusätzlichen Dosis ausgesetzt wurde, weil der Therapiestrahler für die Bildgebung verwendet wurde. Aus der Analyse der Bewegungstrajektorien konnten intrafraktionelle Variationen aufgezeigt werden, die später als zusätzliche Entscheidungshilfen für die Überwachung während der Bestrahlung dienen können. Diese Information über die Tumorbewegung kann als Eingangssignal für Kompensationstechniken (z.B. Adaption der Feldform, Tischbewegung) dienen.

4.2.3 Positionierungsgenauigkeit

Patientenkollektiv

Für eine gemischte Patientenpopulation wurde die Positionierungsgenauigkeit bestimmt: 95 Patienten mit insgesamt 405 Fraktionen für 5 verschiedene Lokalisationen (Schädel, Hals, Thorax, Abdomen und Becken) wurden ausgewertet (siehe Abbildung 4.10a). Die Überprüfung der Lagerung erfolgte mittels Conebeam-CT.

Die Vorgehensweise zur Ermittlung der Lagerungsfehler ist in Abbildung 4.10b dargestellt. Die Patienten wurden zunächst auf dem Behandlungstisch nach den Hautanzeichnungen positioniert. Die Anzeichnungen auf der Körperoberfläche wurden mit den Raumlasern in Übereinstimmung gebracht. Die Genauigkeit der Lagerung nach Hautanzeichnung wurde verifiziert, indem ein Conebeam-CT erfasst und die Position mit dem Bestrahlungsplanungs-CT verglichen wurde. Aus der optimalen Überlagerung der beiden Datensätze ergibt sich der Verschiebevektor für den Bestrahlungstisch. Diese Differenz wurde als Lagerungsfehler nach Hautanzeichnung definiert. Anschließend wurde die berechnete Differenz durch eine Tischbewegung ausgeglichen. Zur Kontrolle wurde ein weiteres Conebeam-CT erfasst und ebenfalls mit der Sollposition verglichen. Der resultierende Fehler wurde als Lagerungsfehler nach Conebeam-CT definiert.

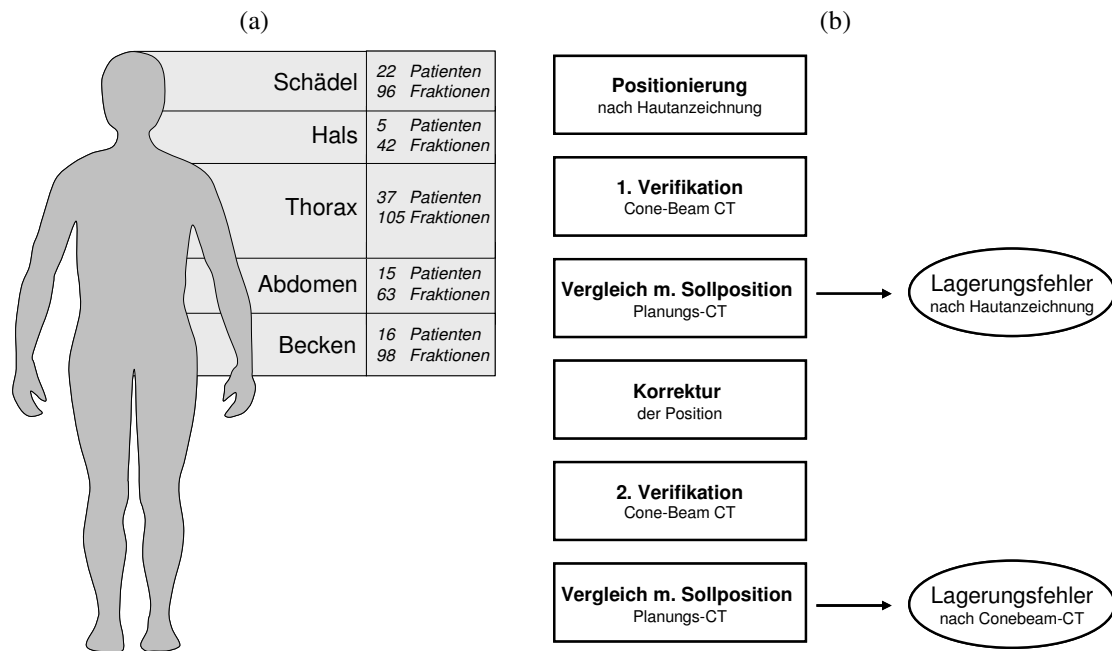


Abbildung 4.10 (a) Die Positionierungsfehler wurden für eine gemischte Patientenpopulation bestimmt. (b) Vorgehensweise, um Lagerungsfehler nach Hautanzeichnungen und nach Conebeam-CT zu ermitteln.

Die Genauigkeit der Lagerung des Patienten basierend auf den Hautanzeichnungen wurde mit einer zweiten Methode verglichen, die auf dem Conebeam-CT beruht. Als anatomische Landmarken wurden z. B. die Symphysenmitte oder die Wirbelkörpervorderkante verwendet. Der Fehler wurde für jede Lokalisation in jede Raumrichtung (x, y, z) einzeln ausgewertet: ΔX , ΔY und ΔZ . Für jeden Patienten wurde aus der Lagedifferenz in allen drei Raumrichtungen (ΔX , ΔY , ΔZ) der absolute Positionierungsfehler $|\Delta(X, Y, Z)|$ über die euklidische Distanz berechnet.

Ergebnisse

Abbildung 4.11 zeigt im Boxplot die Verteilung der Lagerungsfehler, die mittels Hautanzeichnungen oder Conebeam-CT ermittelt wurden. Die Fehler nach Hautanzeichnung schwanken stärker und nehmen insgesamt größere Werte an (maximale Fehler von 35 mm) als die Lagerungsfehler nach Conebeam-CT. Die Lagerungsfehler schwankten zu 90 % zwischen 1 - 21 mm. Im Mittel ergeben sich die größten Lagerungsunsicherheiten für die Lokalisationen im Thorax, Abdomen und Becken, weil hierbei das deformierbare Gewebe und vor allem die Atmung die Lagerung beeinflussen. Für Patienten, die im Schädel- oder Halsbereich bestrahlt wurden, betrug

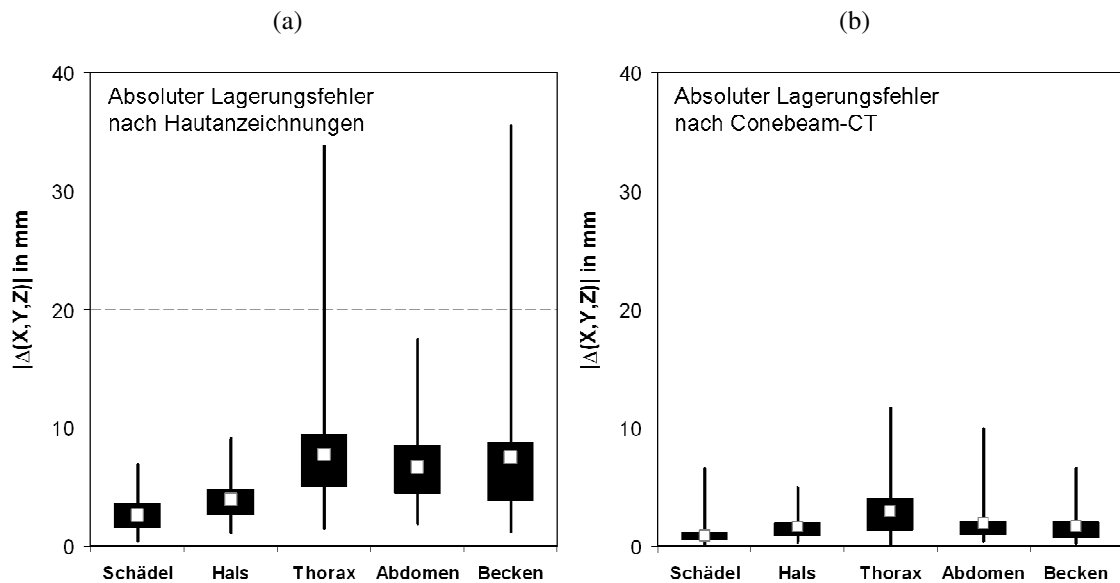


Abbildung 4.11 Verteilung der Lagerungsfehler als Boxplot nach Einstellung der Patientenposition auf (a) Hautanzeichnungen und (b) nach Conebeam-CT.

der mittlere Lagerungsfehler 3-4 mm (bei Positionierung nach den Haut- oder Maskenanzeichnungen). Diese Patienten werden zum Großteil mit Masken am Bestrahlungstisch fixiert und auch die Beweglichkeit der Organe zueinander ist im Schädel- und Halsbereich deutlich geringer als im Bauchraum.

Die Positionierungsgenauigkeit des Patienten kann deutlich verbessert werden, wenn für die Verifikation eine Bildgebung mit Conebeam-CT verwendet wird. Die Lagerungsfehler nach der Conebeam-CT-Bildgebung und Korrektur schwanken weniger als die Lagerungsfehler nach Hautanzeichnungen. Der absolute Lagerungsfehler nach Conebeam-CT und Korrektur bewegte sich zu 90 % zwischen 0-6 mm. Der größte Fehler von 12 mm wurde für die Patienten mit einer Lokalisation im Thoraxbereich gemessen. Für die anderen Lokalisationen konnte eine mittlere Positionierungsgenauigkeit von 1-2 mm erreicht werden.

Obwohl eine 3D-Bildgebung für die Lagerungskorrektur verwendet wurde, beträgt der maximal erfasste Lagerungsfehler 12 mm für die Population mit Lokalisationen im Thorax. Ursachen für die verbleibende Abweichung können z. B. sein: eine zwischenzeitliche Bewegung des Patienten oder eine Änderung der Tumormittelposition während der Atmung. Auch eine durch das Personal nicht korrekt ausgeführte Verlagerung stellt eine mögliche Fehlerquelle dar. Liegt der verbleibende

Positionierungsfehler über der vom Arzt akzeptierten Toleranzschwelle, so wird in der klinischen Routine eine weitere Korrektur und Bildgebung durchgeführt, um die Patientenposition an die optimale Behandlungsposition anzupassen. Der vom Arzt akzeptierte verbleibende Lagerungsfehler hängt von mehreren Faktoren ab. Das Fraktionierungsschema und die Höhe der Einzeldosis bestimmen den Grad der Präzision der Bestrahlungstechnik. Die Steilheit des geplanten Dosisgradienten zwischen Zielvolumen und Risikoorganen beeinflussen die Toleranzschwelle.

Der Nachteil einer Lagerung nach Hautanzeichnungen gilt insbesondere für tiefer gelegene Zielvolumina, deren Position nicht unmittelbar mit den Hautanzeichnungen auf der Patientenoberfläche korreliert. Es besteht eine Lageunsicherheit bedingt durch die Deformierbarkeit und Verschiebung der Haut und des Gewebes im Bezug zum Zielvolumen. Mit einer Bildgebung kann die innere Anatomie sichtbar gemacht und diese Information für die Positionierung verwendet werden. Stehen am Beschleuniger nur planare MV Bildgebungssysteme zur Verfügung, so kann die Patientenposition anhand der knöchernen Anatomie verifiziert werden. Wird die Patientenposition auf Basis der knöchernen Strukturen verifiziert, kann dies zu Lagerungsfehlern führen. Z. B. bewegt sich die Prostataposition im Vergleich zur knöchernen Anatomie (Langen and Jones, 2001). Seit der Einführung von Conebeam-CTs können Volumendatensätze des Patienten in Behandlungsposition erzeugt werden. Damit steht eine Weichteilbildgebung zur Verfügung, die eine Positionierung nach der aktuellen Lage der Organe, Blase, Prostata und Rektum, ermöglicht. Der verbleibende mittlere Lagerungsfehler basierend auf Conebeam-CT-Datensätzen ist mit 1-3 mm sehr gering.

4.2.4 Veränderte Organfüllung

Patientenkollektiv

Änderungen der Organfüllung können sowohl inter- als auch intrafraktionell auftreten. In dieser Analyse wurde der Schwerpunkt auf die Beobachtung interfraktioneller Variationen gelegt. Interfraktionelle Änderungen in Position und Form des Zielvolumens wurden für 10 Patienten mit Prostata-Karzinom untersucht. Durch die unmittelbare Nähe der Prostata zu den umliegenden Organen, Blase und Rektum, ist eine Lageänderung bei unterschiedlicher Organfüllung zu erwarten. Die Conebeam-CT-Datensätze wurden primär zur Überprüfung der Patienten-Positionierung vor Bestrahlung erfasst. Diese Daten stellen neben der aktuellen Patientenposition auch die

aktuelle Patientenanatomie und Organfüllung dar und eignen sich somit zur Analyse von Organdeformationen. In allen wiederholten Conebeam-CTs wurden die Prostata, Blase und Rektum konturiert. Anschließend konnten die Änderungen des Volumens und deren Einfluss auf die Position der Prostata bestimmt werden

Ergebnisse

Abbildung 4.12 zeigt die unterschiedlichen Ausdehnungen von Blase und Rektum an 5 unterschiedlichen Behandlungstagen beispielhaft für einen Patient. Zusätzlich sind die Konturen von Blase, Rektum und Prostata aus dem Planungs-CT eingeblendet. In Abbildung 4.13 sind die unterschiedlichen Volumenwerte für alle untersuchten Patienten dargestellt. Das Blasenvolumen schwankte insgesamt zwischen 34 cm^3 und 688 cm^3 . Die Rektumfüllung variierte von 38 cm^3 bis 193 cm^3 . Die größte Schwankung in der Blasen- und Rektumfüllung wurde für Patient 3 beobachtet mit einem mittleren Volumen von $254 \text{ cm}^3 \pm 230 \text{ cm}^3$ der Blase und $91 \text{ cm}^3 \pm 50 \text{ cm}^3$ des Rektums. Die kleinste Variation in der Organfüllung zeigte sich bei Patient 6 mit der kleinsten mittleren Volumenänderung von 38 cm^3 und 6 cm^3 für Blase und Rektum.

Die Prostata liegt anatomisch zwischen Blase und Rektum (grüne Kontur in Abbildung 4.12b). Insgesamt variierte das Blasenvolumen stärker als das Rektumvolumen. Die unterschiedlichen Blasen- und Rektumfüllungen bewirken eine Rotation und Verschiebung der Prostata. Die Abbildung 4.12b zeigt bei einer Vergrößerung der Blasenfüllung eine nahezu gleich bleibende Position des Blasenbodens. Die Blase dehnt sich in alle Raumrichtungen aus, nur der Blasenboden bleibt weitestgehend stabil. Aus den beobachteten Volumenänderungen ist zu erwarten, dass die Position der Prostata weniger durch die Blasenfüllung und mehr durch die Weite des Rektums beeinflusst wird. Die Literatur bestätigt diese Annahme. Für eine zunehmende Rektumfüllung wurde eine Hauptbewegungsrichtung nach anterior beobachtet (Roeske *et al.*, 1995; Ten Haken *et al.*, 1991). Die präzise Konturierung der Prostata im Conebeam-CT wurde durch Artefakte (bedingt durch Luft im Rektum) und die geringere Bildqualität im Vergleich zum Planungs-CT beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit konnte für Patienten mit einer starken Weitung des Rektums eine deutliche Verlagerung der Prostata nach anterior (maximal 13 mm) beobachtet werden. Ein eindeutiger systematischer Zusammenhang zwischen Rektumfüllung und Prostataposition konnte für das

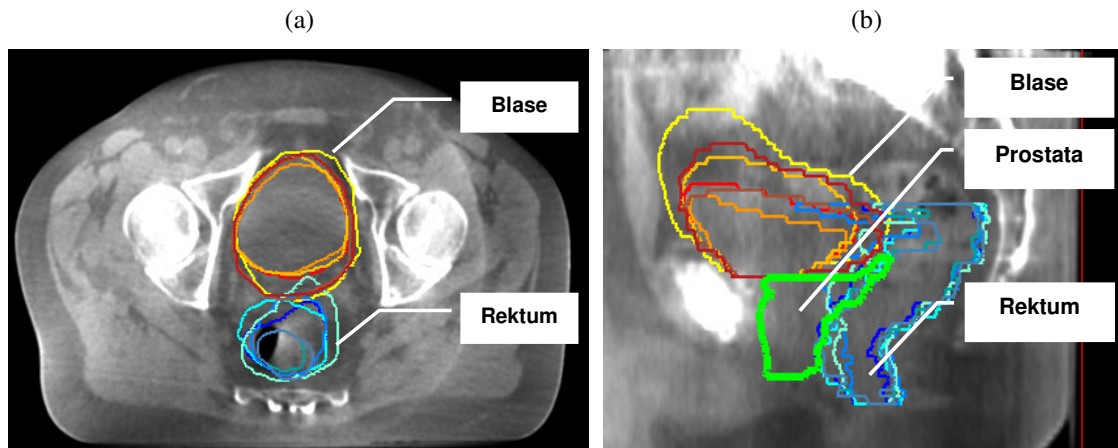
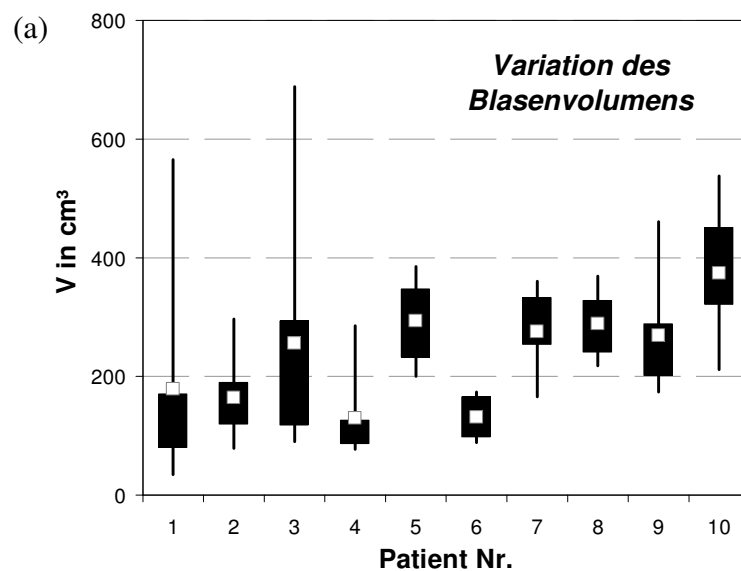


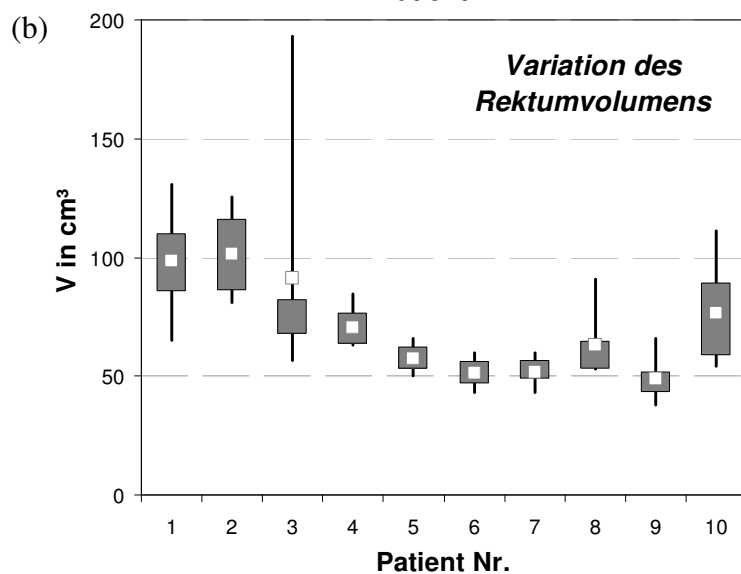
Abbildung 4.12 Interfraktionelle Variation der Blasen- und Rektumfüllung in (a) axialer und (b) sagittaler Ansicht für einen Patienten.

Abbildung 4.13

(a) Variation der Blasenfüllung für 10 Patienten mittels wiederholter Cone-beam-CT-Bildgebung als Boxplot.



(b) Variation der Rektumfüllung für 10 Patienten mittels wiederholter Cone-beam-CT-Bildgebung.



untersuchte Patientenkollektiv nicht gefunden werden. Der dosimetrische Einfluss verschiedener Organfüllungen wird im Kapitel 5.3.3 beschrieben.

4.2.5 Tumorregress

Patientenkollektiv

Für bestimmte Entitäten ist eine deutliche Reduktion der Tumormasse während der gesamten Behandlung zu erwarten. Die Änderung der Größe des Zielvolumens über den Behandlungsverlauf hinweg wurde prospektiv für 13 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchial-Karzinom untersucht, die mit einer konventionell fraktionierten Radio-Chemo-Therapie behandelt wurden. Um die Volumenänderung zu quantifizieren, wurden für alle Patienten wöchentlich CT-Studien angefertigt. Damit standen für jeden Patient 7 CT-Studien zur Verfügung. Diese CT-Studien wurden miteinander registriert. In der ersten CT-Studie wurden die klinischen Zielvolumina und die relevanten Risikoorgane konturiert. Diese Konturen wurden in die nachfolgenden CT-Studien kopiert und mittels nicht-rigider Registrierungsalgorithmen (Pinnacle Bestrahlungsplanungssystem, Research Version 8.1t) an die neue Anatomie angepasst. Aus den verschiedenen Konturen konnten die Volumenänderung und die Gewebedeformation anhand von Deformationsmatrizen bestimmt werden.

Ergebnisse

Für alle Patienten wurde die interfraktionelle Änderung des Tumolvolumens über mehrere Wochen während der Behandlung erfasst. In Abbildung 4.14 ist die Größe des CTV über 6 Wochen für jeden Patienten dargestellt. In der Planungsphase der Bestrahlung wurde das initiale Volumen des CTV bestimmt und als 100 %-Wert definiert. Über alle Patienten gemittelt reduzierte sich das CTV im Vergleich zur ersten Behandlungswoche in Woche 1-6 um 10 %, 17 %, 29 %, 38 %, 46 % und 51 %. Das CTV verkleinerte sich von Bestrahlungsbeginn bis zur letzten Bestrahlungswoche im Mittel von $189 \text{ cm}^3 \pm 108 \text{ cm}^3$ auf $103 \text{ cm}^3 \pm 84 \text{ cm}^3$. Aus dem CTV und zusätzlichen Sicherheitssäumen wurde das PTV definiert, das als Grundlage für die spätere Bestrahlungsplanung dient. Im Durchschnitt betrug das initiale Volumen des PTVs $570 \text{ cm}^3 \pm 230 \text{ cm}^3$ und reduzierte sich während der Bestrahlungsphase im Mittel um 28 %. Für 12 von 13 Patienten wurde eine kontinuierliche Reduktion der Tumormasse beobachtet. Für einen Patienten (Nr. 10) ist zunächst ein Anstieg des Tumolvolumens

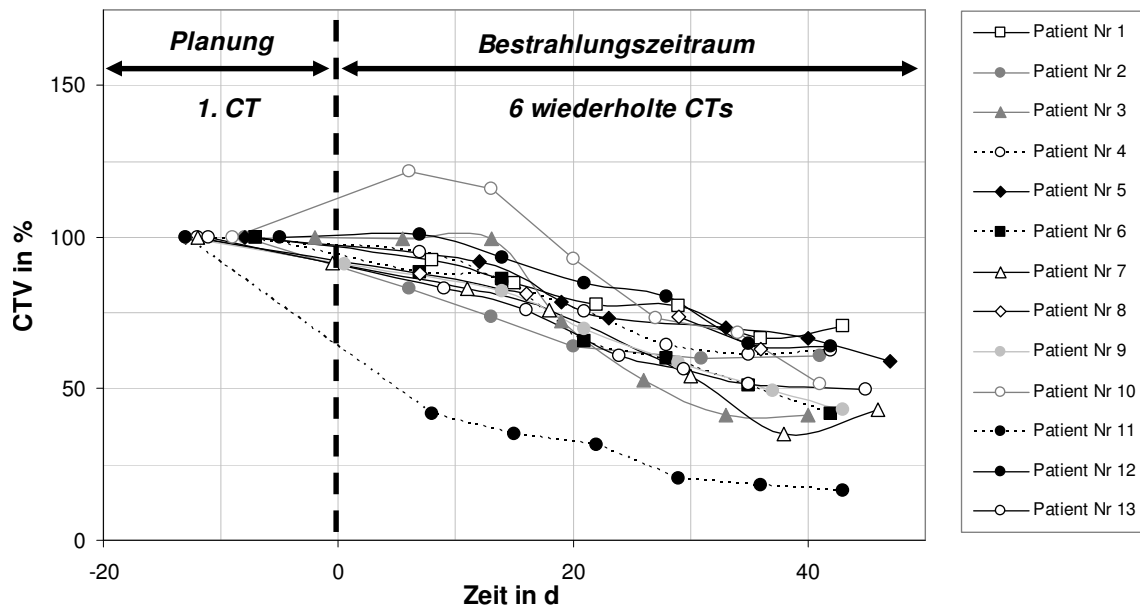


Abbildung 4.14 Entwicklung des Tumervolumens über den Planungs- und Behandlungszeitraum für 13 Patienten mit Bronchial-Karzinom.

zu erkennen, bevor der Tumor aufgrund der Behandlung (u. a. Bestrahlung) schrumpft. Die Schrumpfung des CTV bewirkt eine Ausbreitung und Deformation des umliegenden Lungengewebes (Abbildung 4.15). Wird die Bestrahlungstechnik nicht an die veränderte Anatomie angepasst, so ist eine erhöhte Dosis im umliegenden Gewebe zu erwarten. Die dosimetrischen Auswirkungen von verschiedenen Strategien (Zeitpunkten) der Planadaption werden im Kapitel 5.3.3 beschrieben.

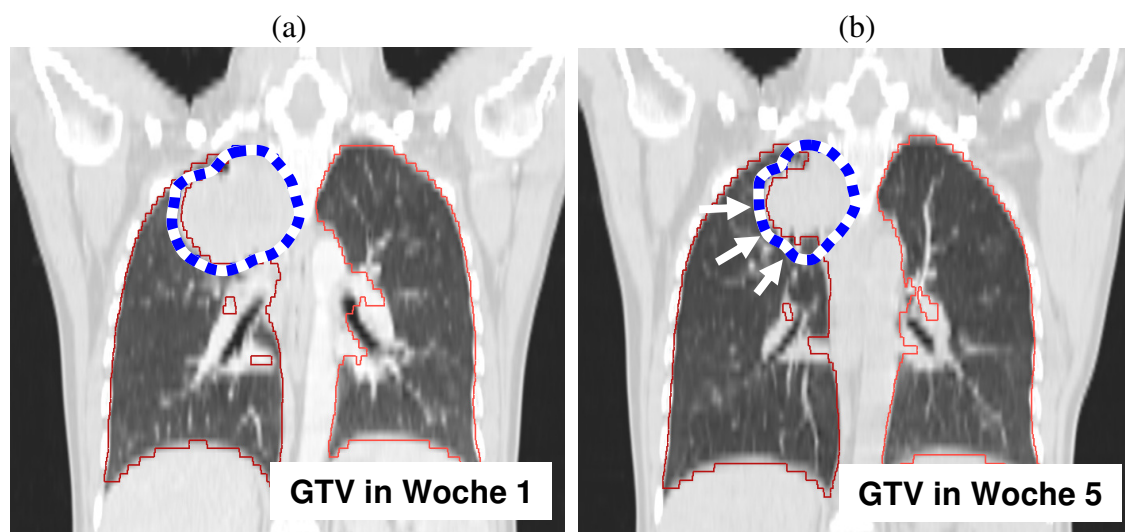


Abbildung 4.15 Verkleinerung des makroskopischen Tumervolumens zwischen (a) erster und (b) fünfter Behandlungswoche.

4.3 Diskussion der Tumorbeweglichkeit

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Modalitäten der Bildgebung eingesetzt, um die Tumorbeweglichkeit zu erfassen. Die Bewegung wurde sowohl für unterschiedliche Körperregionen als auch zu verschiedenen Zeitpunkten im Behandlungszeitraum (intra- und interfractionell) bestimmt. Der Vergleich von zwei Modalitäten (MV Tracking und 4D CT) zeigte eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, um intrafractionelle Bewegungen zu erfassen.

Es wurde die atembedingte Zielvolumenbeweglichkeit für Patienten mit Mamma-Karzinom und Bronchial-Karzinom untersucht. Für die zwei untersuchten Patientengruppen zeigten sich in der intrafractionellen Beobachtung unterschiedlich starke Bewegungsamplituden. Die Thoraxwand der Patientinnen mit Mamma-Karzinom bewegte sich im Mittel von 0,5 – 4 mm. In 75 % der beobachteten Fälle war die Bewegung kleiner als 3 mm in Richtung anterior-posterior (AP). Diese Werte stimmen gut mit den Beobachtungen anderer Autoren überein (Chopra *et al.*, 2006; Kinoshita *et al.*, 2008; Price *et al.*, 2009), die ebenfalls sehr kleine mittlere Amplituden im Bereich von 2 mm bis 4 mm gemessen haben.

Für die Population mit Bronchial-Karzinom zeigte sich eine deutlich größere, intrafractionelle Beweglichkeit des Zielvolumens, im Mittel 5 mm und maximal 19 mm. Der Beweglichkeit der Lunge ist sehr viel größer als die der Thoraxwand. In den Untersuchungen von anderen Autoren über die Beweglichkeit von Lungentumoren wurden maximale Bewegungsamplituden von 22 mm und 25 mm gemessen (Seppenwoolde *et al.*, 2002; Shirato *et al.*, 2006). In der vorgestellten Patientengruppe bewegten sich 50 % der untersuchten Tumore mehr als 5 mm und 18 % mehr als 10 mm. Nach den Richtlinien der AAPM (Keall *et al.*, 2006) wird eine Bewegungserfassung und -kompensation empfohlen, wenn die Bewegungsamplitude mehr als 5 mm beträgt. Es wird darauf hingewiesen, dass die Beweglichkeit der Lungentumore sowohl von der Größe als auch von der Lage des Tumors in der Lunge abhängig ist. Es konnte in dieser und in anderen Arbeiten gezeigt werden, dass sich die Tumore in den kaudalen Anteilen der Lunge am stärksten bewegten (Seppenwoolde *et al.*, 2002). Für die kaudal gelegenen Tumore wurde eine größere Variation der Tumormittelposition beobachtet. Der Grund für die stärkere Bewegung von kaudal gelegenen Tumoren ist die Physiologie der Normalatmung in Ruhe. Dabei wirkt die

Bauchatmung als treibende Kraft über das Zwerchfell auf die Unterlappen in der Lunge. Die Brustatmung über die Rippen spielt bei der Normalatmung eine geringere Rolle.

Das MV Tracking erfasst die Bewegungen kontinuierlich über mehrere Atemzyklen. Aus den Bewegungstrajektorien der Patienten mit Bronchial-Karzinom konnten zusätzliche Bewegungsparameter (Geschwindigkeit, Baseline-Verschiebungen und Atemzyklusdauer) bestimmt werden, die Aufschluss über die Regelmäßigkeit der Atmung geben. Es konnten Baseline-Drifts von mehr als 4 mm für 5 % der Tumore beobachtet werden. Die Überwachung der Tumormittelposition ist insbesondere für die stereotaktische Bestrahlung mit längeren Bestrahlungszeiten und für die atemgetriggerte Bestrahlung von Bedeutung (Shirato *et al.*, 2006; Sonke *et al.*, 2008). Die Geschwindigkeit des Tumors ist für die technische Realisierung der Bewegungskompensation von Interesse, wenn z. B. die Feldform über die Leaf-Bewegung der Tumorbewegung angepasst wird. Wijesooriya *et al.* bestimmte die maximal mögliche Leaf-Geschwindigkeit mit 33 mm/s (Wijesooriya *et al.*, 2005). In einer Beweglichkeitsstudie von Shirato *et al.* erreichte der Tumor in 16 % der Behandlungen eine Geschwindigkeit von mehr als 33 mm/s (Shirato *et al.*, 2006). In der vorliegenden Arbeit wurden ähnliche Tumorgeschwindigkeiten ermittelt: es bewegten sich 13 % der untersuchten Tumore schneller als 33 mm/s. Für den robotischen Tisch HexaPOD gelten maximale Geschwindigkeitsgrenzwerte von 8 mm/s, die von 16,9 % der Tumore überschritten wurden. Eine dynamische Kompensation der intrafraktionellen Tumorbeweglichkeit stellt damit hohe Anforderungen an die Geschwindigkeit der Datenverarbeitung und an die technische Umsetzung.

Zu den interfraktionellen Variationen zählen zum einen die anatomischen Veränderungen aber auch die Unsicherheiten, die bei der Lagerung des Patienten entstehen können. Die Lagerungsfehler basierend auf den Hautanzeichnung und Lasermarkierungen wurden für eine gemischte Patientenpopulation verifiziert: 90 % der Lagerungsfehler schwankten zwischen 1 - 21 mm. Mittels Conebeam-CT-Bildgebung konnten die Patienten genauer gelagert werden - im Vergleich zur ausschließlichen Verwendung von Hautanzeichnungen. Der absolute Lagerungsfehler nach Conebeam-CT und Korrektur bewegte sich zu 90 % zwischen 0 und 6 mm.

Die interfraktionellen Änderungen der Anatomie wurden über einen längeren Zeitraum beobachtet und konnten z.B. mit einer wiederholten CT-Bildgebung untersucht werden.

Für Patienten mit Prostata-Karzinom wurden im Rahmen dieser Arbeit starke interfraktionelle Volumenänderungen der umliegenden Organe (Blase und Rektum) ermittelt. Ein eindeutiger systematischer Zusammenhang zwischen Rektumfüllung und Prostataposition konnte für das untersuchte Patientenkollektiv nicht gefunden werden. Nach den Angaben in der Literatur beeinflusst die Größe der umliegenden Organe (Blase und Prostata) die Lage der Prostata im Mittel um 5 mm, maximal bis zu 20 mm. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Volumenänderung des Rektums mit der Prostataposition korreliert ist (Schild *et al.*, 1993; Ten Haken *et al.*, 1991). Die Prostata bewegte sich am meisten in anterior-posterior und superior-inferior Richtung und die kleinsten Bewegungen wurden in lateraler Richtung gemessen (Langen and Jones, 2001). Als weitere Ursache für kleinere Bewegungen der Prostata werden z. B. die Anspannung des Beckenmuskels diskutiert (Polat *et al.*, 2008). Eine reproduzierbare Füllung des Rektums und der Blase ist demnach für eine präzise Bestrahlung der Prostata anzustreben.

Die Entwicklung des Tumorumfanges wurde für Patienten mit Bronchial-Karzinom über mehrere Wochen während strahlentherapeutischer Behandlung beobachtet. Das Tumorumfang verkleinerte sich kontinuierlich über die gesamte Behandlung. Im Mittel reduzierte sich das Volumen über den Beobachtungszeitraum um 50 %. Der Tumorregress für Patienten mit Bronchial-Karzinomen wurde bereits in den 90er Jahren in Studien untersucht (Kupelian *et al.*, 1996). Der Fokus lag dabei darauf, den Einfluss des Tumorumfanges auf das gesamte Überleben zu bestimmen. Die Entwicklung von Tumorumfang und -beweglichkeit während des Behandlungszeitraumes (7 bis 8 Wochen) wurde von Britton *et al.* analysiert und die größte relative Volumenreduktion konnte nach der zweiten Bestrahlungswoche beobachtet werden (Britton *et al.*, 2007). Die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit stimmen gut mit den Beobachtungen von Britton *et al.* und Juhler-Nottrup *et al.* überein (Britton *et al.*, 2007; Juhler-Nottrup *et al.*, 2008). Für einige Patientengruppen aus anderen Untersuchungen konnte hingegen keine (systematische) Tumorschrumpfung festgestellt werden (Bosmans *et al.*, 2006; Fox *et al.*, 2009; Siker *et al.*, 2006). Dies kann mit unterschiedlichen Behandlungsschemata oder mit einer anderen Zusammensetzung der Patientenpopulation erklärt werden. Die Ergebnisse aus dieser Arbeit zeigen, dass für die untersuchte Population eine kontinuierliche Reduktion des Tumorumfanges beobachtet wurde.

4.3 Diskussion der Tumorbeweglichkeit

Mit der zeitaufgelösten und wiederholten CT-Bildgebung war es möglich die intra- und interfraktionelle Tumorbeweglichkeit zu erfassen. Mit dem kontinuierlichen MV Tracking wurde die intrafraktionelle Tumorbeweglichkeit von pulmonalen Läsionen während der Bestrahlung erfasst. Die resultierenden Tumortrajektorien erlauben eine Auswertung der Tumorbewegung über mehrere Atemzyklen. Die CT-Studien und die Bewegungstrajektorien beinhalten die Information der Tumorbeweglichkeit als Funktion der Zeit, die als Grundlage für die Berechnung der akkumulierten Dosisverteilung verwendet wird. Daraus kann z. B. die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Tumors bestimmt werden. Für die intrafraktionellen Bewegungen gilt es passende Sicherheitssäume zu bestimmen. Mit Hilfe der Dosisakkumulation soll u. a. der optimale Zeitpunkt für eine Adaption des Bestrahlungsplanes ermittelt werden, wenn eine Schrumpfung des Tumorumfanges zu beobachten ist. Im folgenden Abschnitt soll die dosimetrische Auswirkung der Tumorbewegung bestimmt werden.

5 Dosisakkumulation

5.1 Methodische Vorüberlegungen

Nach der Erfassung der Tumorbeweglichkeit werden in diesem Kapitel die Bewegung und Dosis miteinander verknüpft, um die Gesamtdosis zu ermitteln, die während der Bestrahlung akkumuliert wurde. Mit den heute zur Verfügung stehenden Bestrahlungstechniken können hochkonformale Dosisverteilungen geplant werden, bei denen sehr steile Dosisgradienten zwischen Tumor und umliegenden Gewebe realisierbar sind. Diese optimale Dosisverteilung basiert auf dem CT-Datensatz, der zur Bestrahlungsplanung erfasst wurde, und wird als verordnete Dosisverteilung verstanden. Insbesondere die steilen Dosisgradienten sind sensibel gegen Lagerungs- und Bewegungsunsicherheiten des Patienten. Eine normalverteilte Variation der Patientenanatomie würde zu einer Glättung der Dosisgradienten führen und den Vorteil der steilen Dosisgradienten mindern. Ein Lagerungsfehler bewirkt eine systematische Verschiebung der Dosisverteilung relativ zum Zielvolumen (Leong, 1987).

Die im Gewebe akkumulierte Dosis ergibt sich aus der Summe aller Teildosisverteilungen. Die vollständige dosimetrische Berücksichtigung der Bewegungsunsicherheiten in der Bestrahlungsplanung erfordert die komplette Erfassung der Bewegung. Eine verbreitete Methode, um Bewegungen für die Bestrahlungsplanung zu erfassen, ist die 4D CT-Bildgebung. Im 4D CT werden kurzfristige und zyklische Änderungen in der Patientenanatomie abgebildet. Es werden nur Bewegungen erfasst, die während der Bildgebungsphase aufgetreten sind. Der Bewegungszyklus wird dabei üblicherweise in 8-10 Phasen unterteilt. Damit wird die Bewegung mit 8-10 Stützstellen erfasst. Das MV Tracking hingegen erfasst die Tumorbewegung quasi kontinuierlich mit 2-3 fps (2D Bewegungstrajektorie), liefert aber keinen Bilddatensatz als Grundlage für die Dosisberechnung zur Bestrahlungsplanung. Mit den zur Verfügung stehenden Methoden können die Bewegungen nur über einen begrenzten Zeitraum und in diskreten Abständen erfassen. Damit basiert die gemessene Variation der Patientenanatomie auf einer finiten Anzahl an Beobachtungen. Eine stetige und vollständige Erfassung der Bewegung sowie Bildgebung (als Grundlage für die Berechnung der akkumulierten Dosisverteilung) ist derzeit klinisch nicht umsetzbar.

5.1 Methodische Vorüberlegungen

In diesem Kapitel werden die verfügbaren Informationen über die Tumorbeweglichkeit aus der CT-Bildgebung und den Häufigkeitsverteilungen genutzt, um die akkumulierte Dosis zu bestimmen. In Tabelle 5.1 sind zwei Ansätze für die Berechnung der akkumulierten Dosis aufgeführt. Beide Ansätze werden in diesem Kapitel verwendet, um die Dosisakkumulation bei Bewegungen zu berechnen. Die Ergebnisse werden im Anschluss miteinander verglichen.

Tabelle 5.1 Strategien zur Berechnung der akkumulierten Dosisverteilung

Dosisakkumulation	Algorithmus	Bewegungskomponente	Medium
modellbasiert	Faltung	Aufenthaltswahrscheinlichkeit Probability Distribution Function	homogen
4D CT-basiert	voxelbasierte Akkumulation	Deformationsmatrix	heterogen

Die Bestimmung der akkumulierten Dosisverteilung über den Faltungsansatz ist eine modellbasierte Methode, die eine Tumorbewegung in einem isodensen Medium mit statischer Dosisverteilung voraussetzt (Storchi *et al.*, 1999). Die modellbasierte Methode erlaubt aber eine Variation unterschiedlicher Bewegungsparameter, was zugleich einen methodischen Schwerpunkt in diesem Abschnitt darstellt. Es wird der Einfluss der folgenden Parameter auf die akkumulierte Dosisverteilung untersucht: Zielvolumengröße, Bewegungsamplitude und -muster und Dosis-Inhomogenität im Zielvolumen.

Die voxelbasierte Methode arbeitet im Vergleich zum modellbasierten Ansatz auf der Grundlage von 4D CT-Datensätzen. Diese Methode ist damit näher an der klinischen Anwendung, weil ein heterogenes Patientenmodell und dessen Bewegung abgebildet werden. Die Bewegung wird über nicht-rigide Registrierungsalgorithmen bestimmt und auf die Deformationsmatrix angewendet. Mit der voxelbasierten Methode ist die Möglichkeit eingeschränkt, diverse Einflussparameter zu variieren und die daraus resultierenden, dosimetrischen Konsequenzen zu evaluieren, weil immer ein 4D CT-Datensatz erfasst oder simuliert werden muss. Eine systematische Veränderung der Amplitude oder des Bewegungsmusters ist mit 4D CT-Daten von Patienten nicht möglich. Die voxelbasierte Dosisakkumulation wird auf die unterschiedlichen Patientenpopulationen angewendet, deren inter- und intrafraktionelle Bewegungen bereits im Kapitel 1 erfasst wurden.

Als Kompensationsstrategie für die intrafraktionelle Tumorbewegung werden zusätzliche Sicherheitssäume um das Zielvolumen definiert, um den Dosisverlust durch Bewegung auszugleichen. Für beide Formen der Dosisakkumulation werden die Größe der Sicherheitssäume als Funktion der Beweglichkeit ermittelt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Die interfraktionelle Tumorbeweglichkeit kann durch eine Anpassung der Patientenposition oder der Bestrahlungstechnik an die veränderte Anatomie berücksichtigt werden.

5.2 Modellbasierte Dosisakkumulation

5.2.1 Methodik modellbasierte Dosisakkumulation

In diesem Abschnitt wird die Faltungsmethode verwendet, die es ermöglicht, den Effekt der Tumorbewegung in einer Dosisverteilung zu simulieren (Leong, 1987; Lujan *et al.*, 1999). Die akkumulierte Dosisverteilung berechnet sich mit dem modellbasierten Ansatz wie folgt:

$$D_{acc} = \int D_0(x - x') \cdot PDF(x) dx' \quad 5.1$$

Wie in Abschnitt 2.4.1 vorgestellt, wird aus der Bewegungstrajektorie des Tumors die Verteilung der Aufenthaltswahrscheinlichkeiten $PDF(x)$ bestimmt. Über die Faltung der statischen Dosisverteilung D_0 und des Bewegungsmusters PDF nach 5.1 wird die akkumulierte Dosisverteilung D_{acc} berechnet (Abschnitt 2.4.3). Die Simulation wurde in MatlabTM (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) umgesetzt und erlaubte die systematische Variation der folgenden Parameter: Form des Dosisprofils, Feldgröße oder Sicherheitssaum, Zielvolumen- oder Tumorgöße, Amplitude und Form des Bewegungsmusters. Mit der Simulation können Abhängigkeiten der Parameter zueinander untersucht werden.

Für die Simulation wurden je nach Tumorausdehnung und Verschreibungstyp verschiedene Dosisprofile erzeugt. Die initialen statischen Dosisprofile (D_0) wurden durch Faltung eines Intensitätsprofils (Rechteckprofil, das ein offenes Feld simuliert) mit einem Pencil-Beam Faltungskern berechnet (Storchi *et al.*, 1999). Um die berechneten statischen Dosisprofile zu überprüfen, wurden diese mit gemessenen Dosisprofilen verglichen (Feldgröße 24×24 mm, Tiefe 50 mm, Linearbeschleuniger Elekta Synergy S mit BeamModulator, 4 mm Leafbreite, Photonen Energie 6 MV).

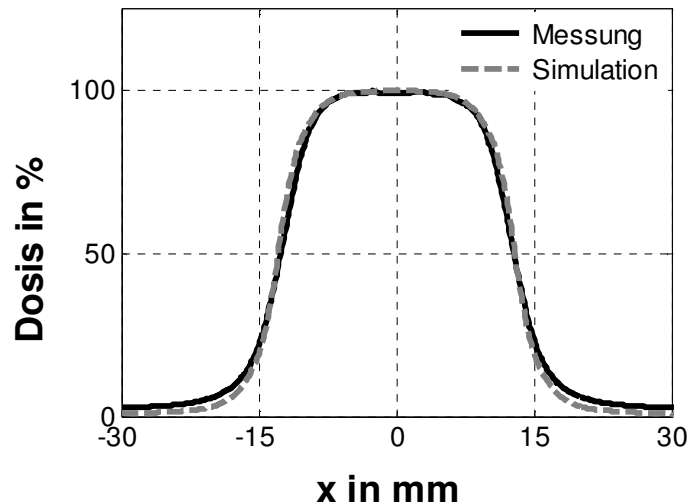


Abbildung 5.1
Vergleich Messung und Simulation. Die Auflösung der berechneten Profile betrug 0,1 mm.

Die berechneten und gemessenen Dosisprofile zeigten gute Übereinstimmung mit einem mittleren Fehler von 0,07 % normiert auf den Maximalwert (Abbildung 5.1).

Abbildung 5.2 veranschaulicht die Vorgehensweise zur Berechnung der akkumulierten Dosis. Das statische Profil D_0 zeigt eine symmetrische aber inhomogene Dosisverteilung (P125), die das Zielvolumen mit 100 % umfasst; die Maximaldosis beträgt 125 %. In dieser Simulation werden für die stereotaktische Bestrahlung typische Verschreibungsformen (z. B. P125) verwendet, die in Abschnitt 2.3.3 erläutert wurden. Nach der Faltung des statischen Dosisprofils mit der asymmetrischen PDF ergibt sich die akkumulierte Dosis D_{acc} . Im Vergleich zum statischen Dosisprofil erscheint die akkumulierte Dosisverteilung verschmiert und asymmetrisch. Durch die Bewegung des Zielvolumens ergibt sich im Tumorrandbereich eine reduzierte Dosis und eine zusätzliche Deposition von Energie im umliegenden Gewebe. Dieser Dosisverlust im Tumor kann z.B. mit zusätzlichen Sicherheitssäumen kompensiert werden, was einer Vergrößerung des Bestrahlungsfeldes entspricht.

Strategie der Bewegungskompensation mit Sicherheitssäumen

Das in Abschnitt 2.5.3 erläuterte ITV Konzept ist streng geometrisch basiert. Der Sicherheitssaum ergibt sich direkt aus dem maximalen Bewegungsbereich des Tumors, ohne dass eine akkumulierte Dosis berechnet wird. In dieser Arbeit wird eine dosisbasierte Strategie vorgestellt, die den optimalen Sicherheitssaum über eine iterative Feldvergrößerung und Dosisakkumulation bestimmt: das OPT Konzept. In Abbildung 5.3 ist das Prinzip der Feldvergrößerung mit zusätzlichen Sicherheitssäumen (Margin)

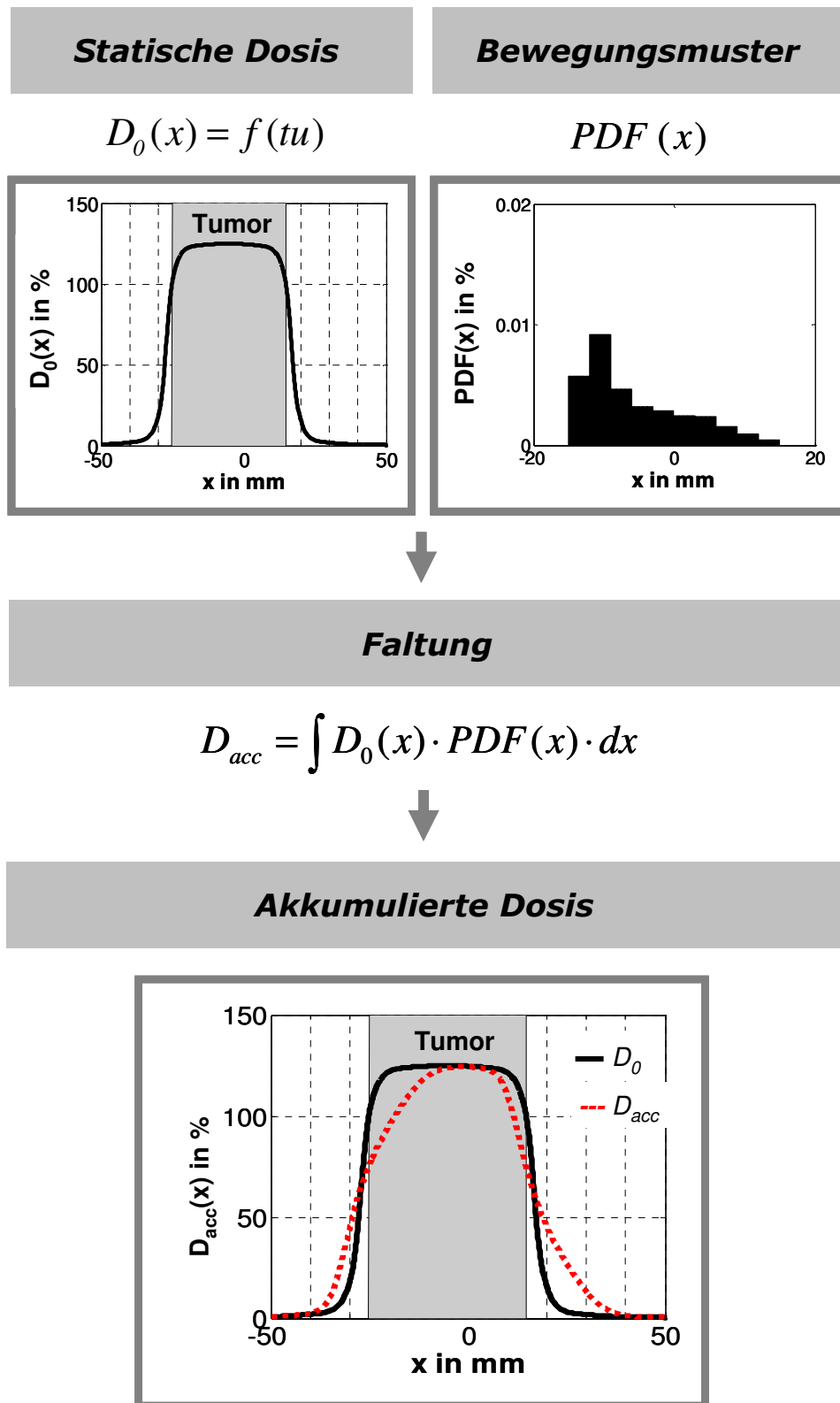


Abbildung 5.2 Prinzip der Dosisakkumulation im Tumor (tu) nach dem modellbasierten Ansatz: durch eine Faltung der statischen Dosisverteilung $D_0(x)$ mit dem Bewegungsmuster $PDF(x)$ wird die akkumulierte Dosis $D_{acc}(x)$ berechnet.

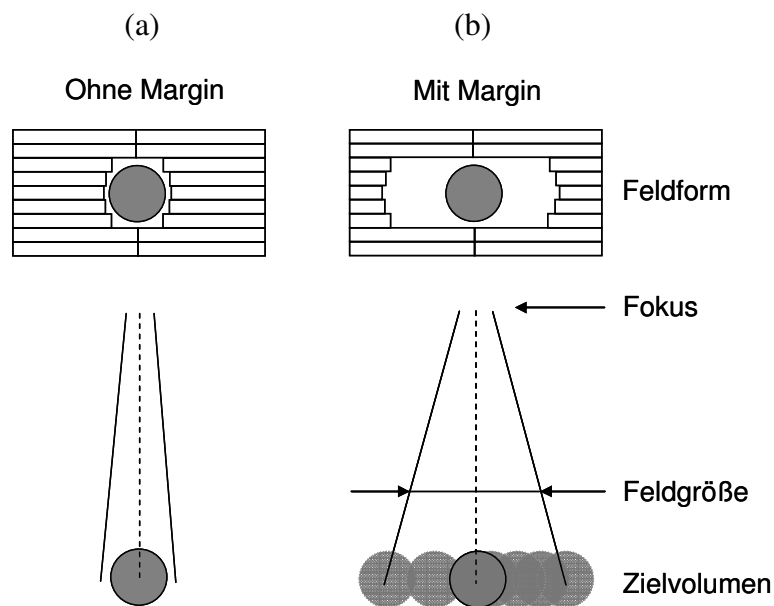


Abbildung 5.3 Anpassung der Feldform mit MLC für ein (a) statisches und (b) bewegtes Zielvolumen.

schematisch dargestellt. Für das bewegte Zielvolumen wird das Bestrahlungsfeld vergrößert, um den Dosisverlust zu kompensieren. Abbildung 5.4 zeigt die Vorgehensweise, um den Dosisverlust im Tumor zu berechnen und die darauf folgende Kompensation mit dem OPT Konzept. Das OPT Konzept stellt eine Weiterentwicklung des Ansatzes nach Engelsman et al. dar (Engelsman *et al.*, 2005). Das statische und akkumulierte Dosisprofil wurden miteinander verglichen, um den Dosisverlust durch die Bewegung zu quantifizieren. Als entscheidende Bewertungsgröße wurde die Minimaldosis am Zielvolumenrand definiert, deren Relevanz bei stereotaktischen Konzepten zur Dosisverschreibung bereits in Abschnitt 2.3.3 erläutert wurde. Die Dosis am Zielvolumenrand reduzierte sich aufgrund der Bewegung. Um diesen Dosisverlust zu kompensieren, wurde das statische Dosisprofil mit zusätzlichen Sicherheitssäumen (m) verbreitert. Die Feldgröße des statischen Profils wurde schrittweise verbreitert bis der bewegungsbedingte Dosisverlust kompensiert wurde und die Minimaldosis im Zielvolumen wieder den Wert von 100 % erreicht. In Abbildung 5.4 sind die akkumulierten Dosisprofile ohne und mit zusätzlichen Sicherheitssäumen dargestellt. Die Größe des Sicherheitssaumes bezieht sich auf die einseitige Erweiterung des Feldes. Die gesamte Feldvergrößerung entspricht demzufolge dem doppelten Sicherheitssaum.

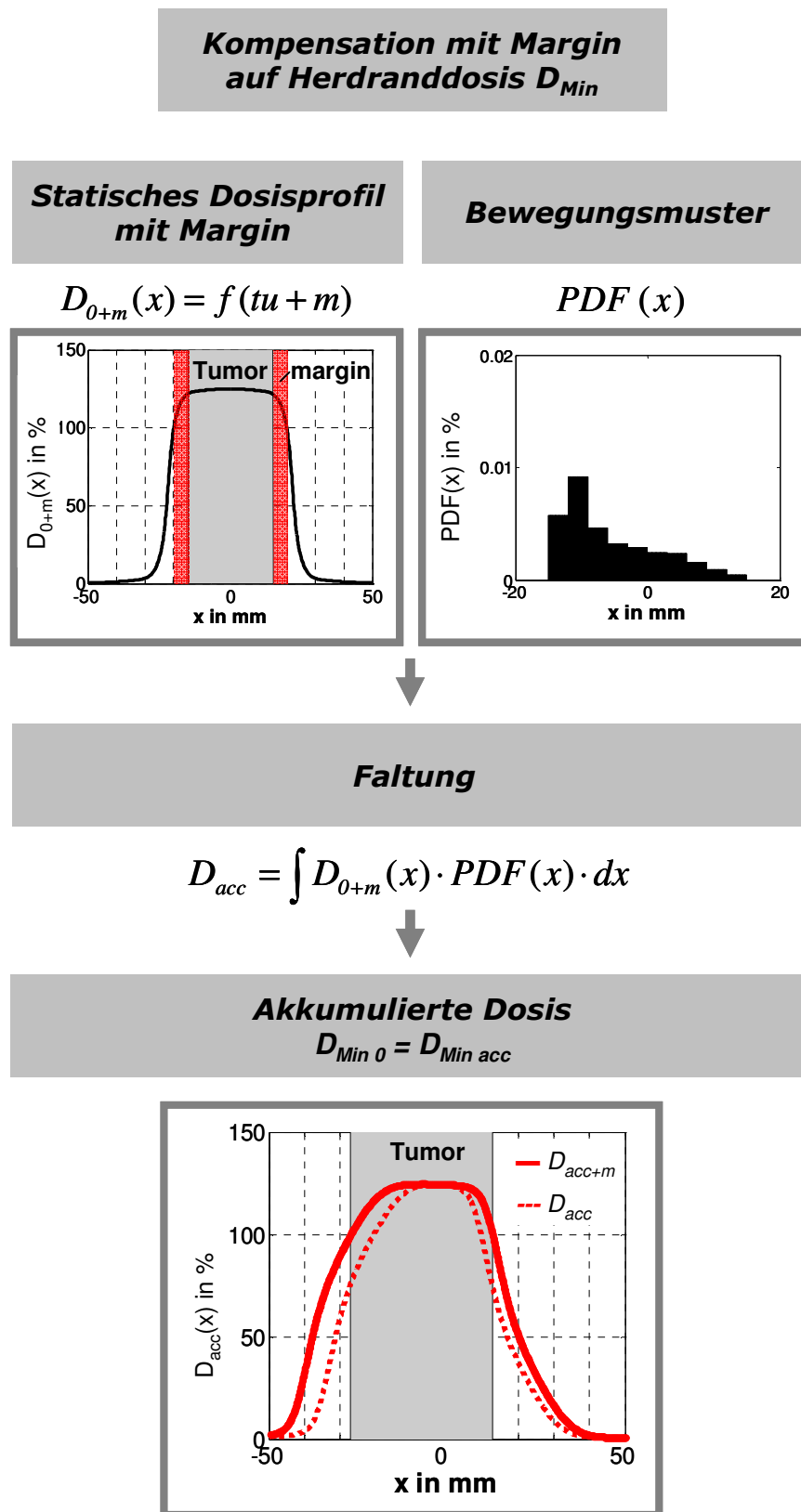


Abbildung 5.4 Prinzip der Dosisakkumulation im Tumor (tu) und Kompensation des Dosisverlusts mit zusätzlichem Sicherheitssaum (m).

5.2.2 Einflussfaktoren auf die akkumulierte Dosis

Datengrundlage

Als Datengrundlage für die intrafraktionelle Bewegungserfassung dienen Trajektorien von 10 Patienten der Population mit pulmonalen Läsionen (Abschnitt 4.2.2). Als Merkmale des Bewegungsmusters werden bestimmt: die Bewegungsamplitude (A), die zeitgewichtete mittlere Tumorposition (X_{Mean}) und die Standardabweichung (STD_{PDF}).

Bewegungsamplitude

Zunächst wurde der Einfluss einer steigenden Bewegungsamplitude auf die akkumulierte Dosis im Zielvolumen untersucht. Für ein Bewegungsmuster (PDF 1) und eine Tumorgöße von 20 mm wurde die Bewegungsamplitude von 2 mm bis 30 mm variiert (Abbildung 5.5). Die Simulation basierte auf drei unterschiedlichen Verschreibungstypen P105, P125 und P150, die am häufigsten in der Körperstereotaxie verwendet werden (siehe Abschnitt 2.3.3). Die notwendigen Sicherheitssäume wurden bestimmt, um den Dosisverlust bedingt durch Bewegung vollständig zu kompensieren.

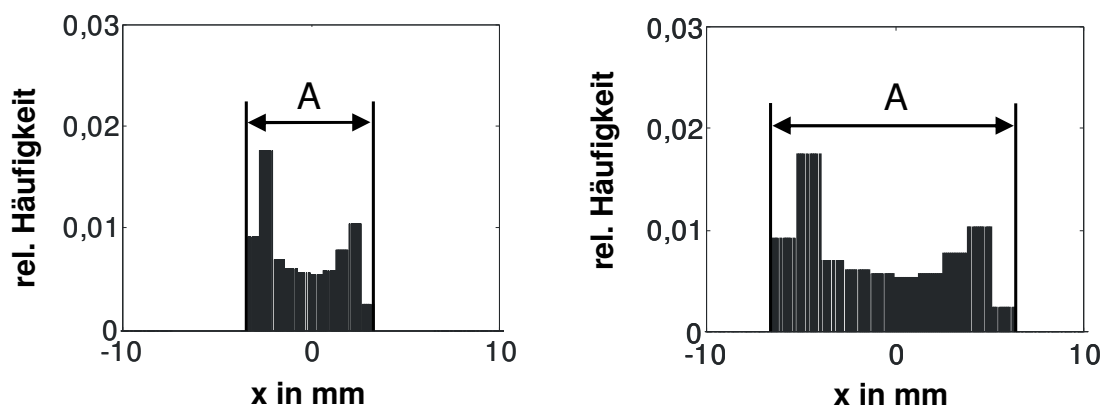


Abbildung 5.5 Bewegungsmuster (PDF1) mit unterschiedlich skaliertem Amplitude

Bewegungsmuster

Der Einfluss des Bewegungsmusters auf die akkumulierte Dosis wurde simuliert, indem das Bewegungsmuster für ein Zielvolumen mit konstanter Bewegungsamplitude variiert wurde. Dazu wurden 10 unterschiedliche Bewegungsmuster (PDF 1 - 10) genutzt. Die Bewegungsmuster sind in Abbildung 5.6 dargestellt. Diese Simulation wurde für drei Verschreibungen (P105, P125 und P150) durchgeführt und die zur Kompensation notwendigen Sicherheitssäume berechnet.

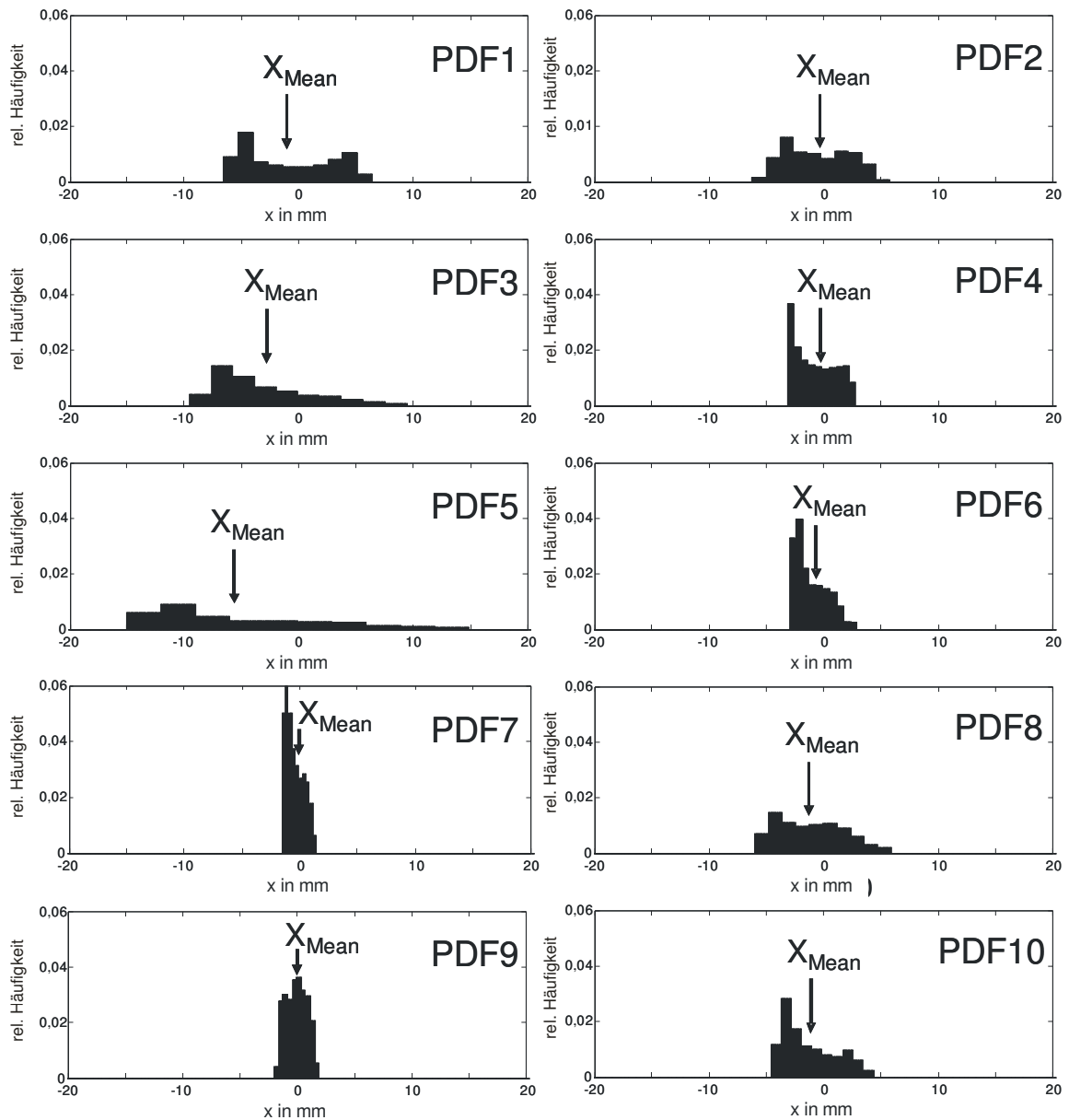


Abbildung 5.6 Die Aufenthaltswahrscheinlichkeitsfunktionen (PDF) der Tumore von 10 Patienten und die mittlere Tumorposition (X_{Mean}).

Dosis-Inhomogenität

Es werden für die stereotaktische Behandlung unterschiedliche Formen der Dosis-Inhomogenität im Zielvolumen erlaubt (siehe auch Abschnitt 2.3.3). In diesem Teil der Simulation wird der Einfluss des Dosisgradienten am Zielvolumenrand auf die akkumulierte Dosis und die notwendigen Sicherheitssäume untersucht. Es wurden unterschiedlich starke Dosis-Inhomogenitäten im Zielvolumen und Dosisgradienten am Zielvolumenrand simuliert. Für das statische Dosisprofil wurde eine Minimumdosis von 100 % auf den Rand des Zielvolumens verschrieben. Die Maximumdosis im Zielvolumen wurde von 102 % bis 150 % variiert. Damit wurden Dosisverschreibungen

von P102 bis P150 simuliert. In Abbildung 5.7 sind die in Matlab simulierten Dosisprofile mit drei verschiedene Verschreibungstypen P105, P125 und P150 dargestellt. Der steilste Dosisgradient am Zielvolumenrand ist für P150 zu erkennen. Für P105 beträgt die Minimumdosis im Zielvolumen 100 % und die Maximumdosis 105 %. In der klinischen Bestrahlungsplanung kann die Form des Dosisprofils z. B. über die Feldgröße und die Anzahl der Monitoreinheiten (Bestrahlungsdauer) variiert werden. Der Einfluss unterschiedlicher Dosis-Inhomogenitäten wurde exemplarisch für drei patientenspezifische Bewegungsmuster (PDF1, PDF5, PDF8) untersucht. Mit den drei am häufigsten verwendeten Verschreibungstypen (P105, P125 und P150) wurde die Simulation für alle 10 PDFs durchgeführt.

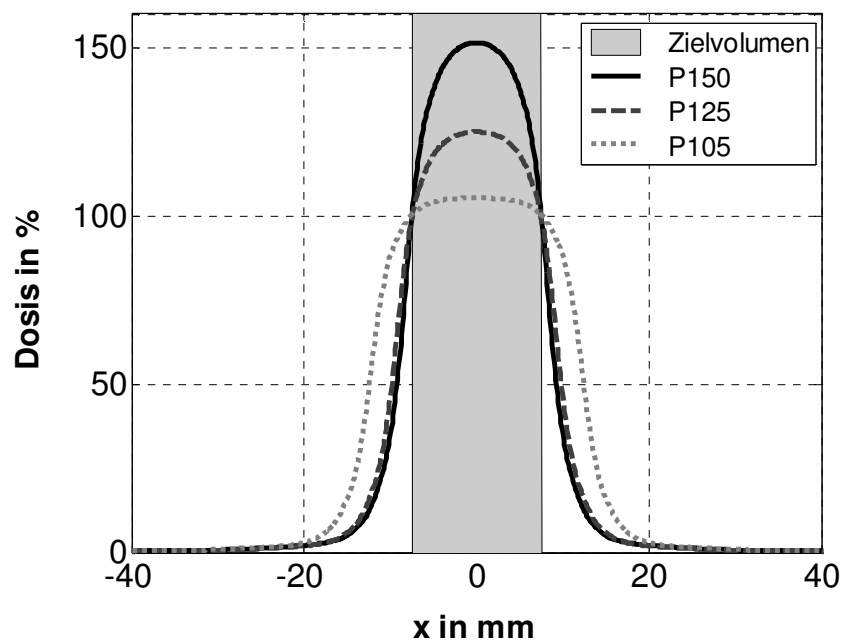


Abbildung 5.7 Dosisprofile für verschiedene Formen der Dosis-Inhomogenität (P105-P150) im Zielvolumen.

5.2.3 Ergebnisse der Simulation

Mit der Simulation der Tumorbewegung in einer statischen Dosisverteilung konnte die akkumulierte Dosisverteilung berechnet werden. Dabei wurden unterschiedliche Szenarien (Variation von Amplitude, Bewegungsmuster und Dosis-Inhomogenität) simuliert.

Bewegungsamplitude

Die Entwicklung der Minimumdosis (D_{Min}) und der mittleren Dosis im Zielvolumen (D_{Mean}) mit steigender Bewegung für ein Bewegungsmuster (PDF1) ist in Abbildung 5.8

und Abbildung 5.9 dargestellt. Für alle drei Verschreibungstypen (P105, P125 und P150) ist eine vergleichbare Reduktion der Minimumdosis zu beobachten (~25 %). Eine Vergrößerung der Bewegungsamplitude bei gleich bleibendem Bewegungsmuster führte zu einer Reduktion der Minimumdosis am Zielvolumenrand und der mittleren Dosis im Zielvolumen. Die Herdranddosis (charakterisiert durch D_{Min} , D99 und D95) ist im Vergleich zur mittleren Dosis im Zielvolumen eine wichtige Größe für die klinische Anwendung. Für eine erfolgreiche Behandlung (hohe TCP, Tumorkontrollwahrscheinlichkeit) ist eine bestimmte Minimaldosis erforderlich, die das Zielvolumen mindestens erhalten sollte. Für die Verschreibung P150 und für große Bewegungsamplituden sinkt die mittlere Dosis im Zielvolumen am stärksten. Für den homogenen Verschreibungstyp P105 ist die Abnahme der mittleren Dosis weniger stark ausgeprägt.

Eine Möglichkeit, den Dosisverlust zu kompensieren bieten, wie bereits erwähnt, zusätzliche Sicherheitssäume. Die Ergebnisse für die drei Formen der Dosis-Inhomogenität sind in Abbildung 5.10 als Funktion der Amplitude dargestellt. Es zeigt sich ein quadratischer Zusammenhang zwischen Zielvolumenbewegungsamplitude und Größe des Sicherheitssaumes, der für alle drei Verschreibungstypen (P105, P125 und P150) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,99 bewertet wird. Bei einer

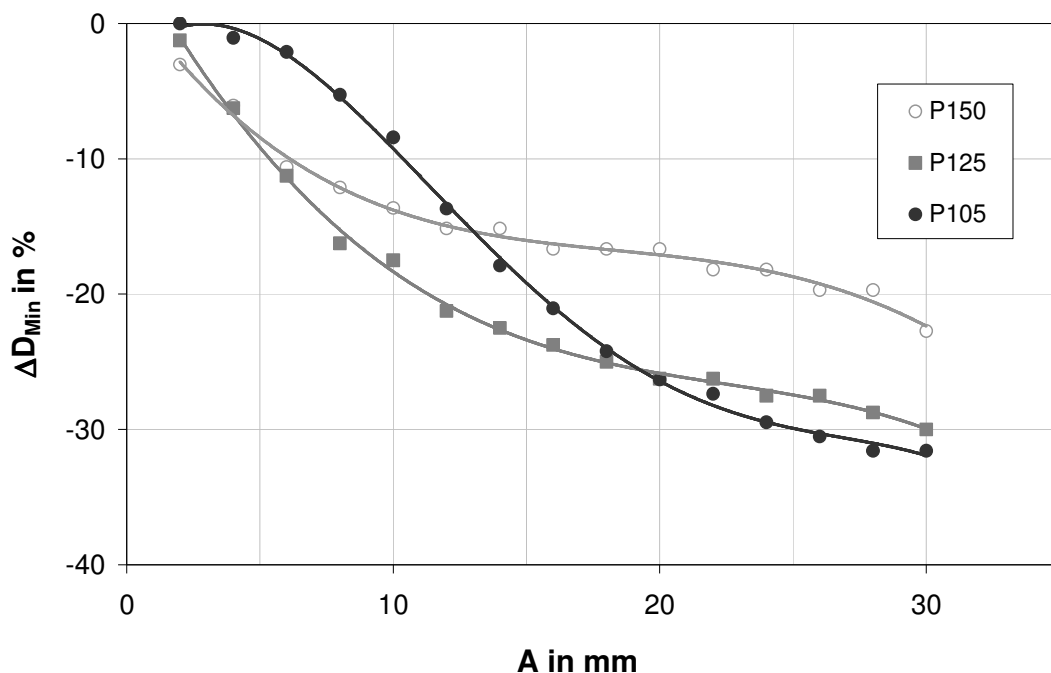


Abbildung 5.8 Änderung der Minimumdosis D_{Min} bei zunehmender Bewegung für P105, P125 und P150.

Verschreibung von P105 benötigt man einen Sicherheitssaum von 2 mm, um eine Bewegung von $A = 10$ mm und $STD_{PDF} = 3,4$ mm auszugleichen. Wenn sich die Amplitude verdoppelte, dann erhöhte sich der notwendige Sicherheitssaum für die Verschreibung von P105 auf 6 mm. Die Ergebnisse aus Abbildung 5.10 beziehen sich auf ein Bewegungsmuster (PDF 1 aus Abbildung 5.6), dessen Bewegungsamplitude variiert wurde.

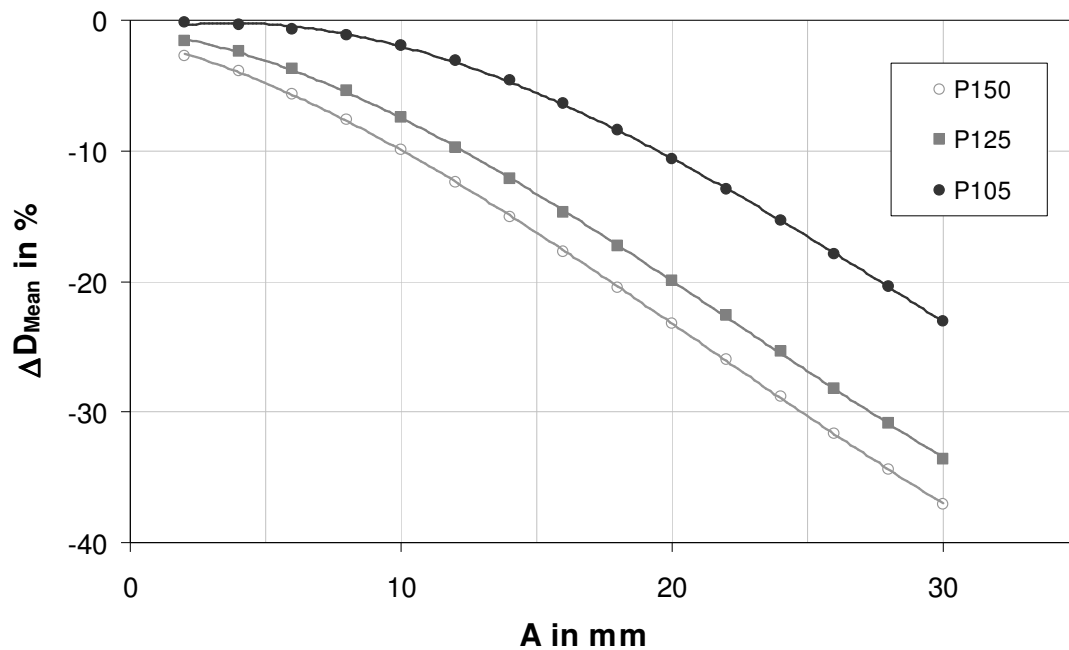


Abbildung 5.9 Reduktion der mittleren Dosis im Zielvolumen für zunehmende Bewegungsamplituden (A) für P105, P125 und P150.

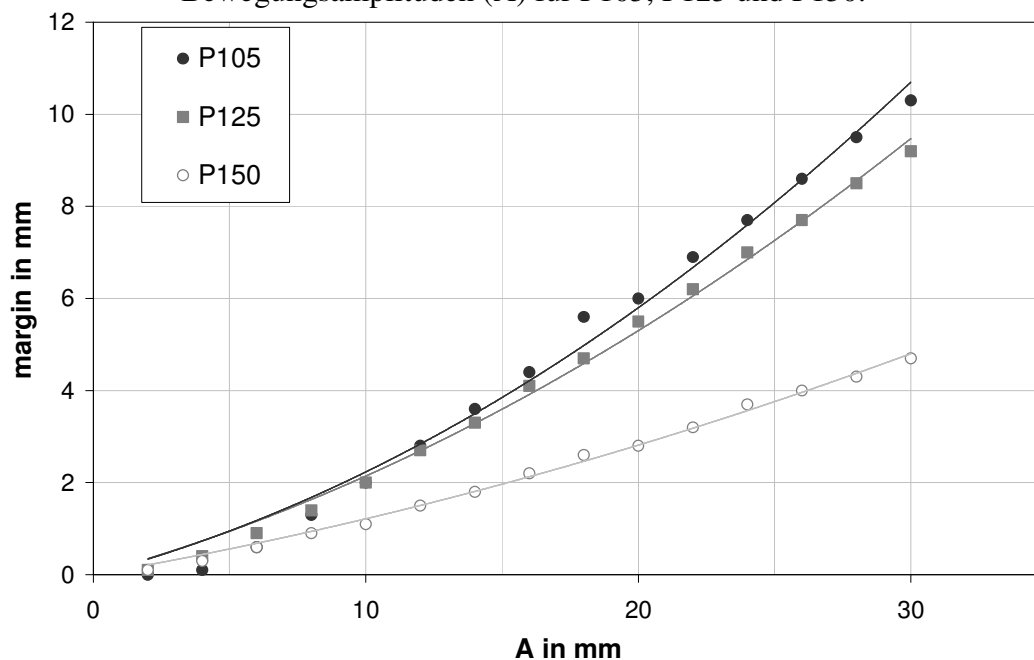


Abbildung 5.10 Größe der notwendigen Sicherheitssäume (margin) als Funktion der Bewegungsamplitude A (PDF 1 skaliert) für P105, P125 und P150.

Bewegungsmuster

Neben der Amplitude hat auch das Bewegungsmuster einen Einfluss auf die akkumulierte Dosis. Für 10 Bewegungsmuster mit gleich großer Bewegungsamplitude (15 mm) aber verschiedenen Standardabweichungen zwischen 3,8 mm und 5 mm ergaben sich unterschiedlich große Sicherheitssäume. Für alle drei Verschreibungstypen (P105, P125 und P150) waren für höhere Standardabweichungen auch größere Sicherheitssäume notwendig, um den Dosisverlust zu kompensieren. Trotz konstanter Bewegungsamplitude variierten die Sicherheitssäume zwischen 2,7 mm und 4,1 mm für P105. Wiederum wurden für die homogenere Dosisverteilung (P105) größere Sicherheitssäume im Vergleich zu P150 (Abbildung 5.11) ermittelt. Die Ergebnisse zeigen, dass neben der Maximalamplitude die Standardabweichung ein wichtiger, zusätzlicher Parameter ist, um die Bewegungsmuster zu beschreiben. Die Korrelation zwischen Standardabweichung und Sicherheitssaum wird als sehr gut bewertet ($CC_{P105} = 0,99$, $CC_{P125} = 0,99$, $CC_{P150} = 0,92$).

Dosis-Inhomogenität

Der Einfluss der Dosis-Inhomogenität im Zielvolumen wurde beispielhaft für drei Patienten untersucht. Die Dosisverschreibung wurde von P102 bis P150 variiert und die

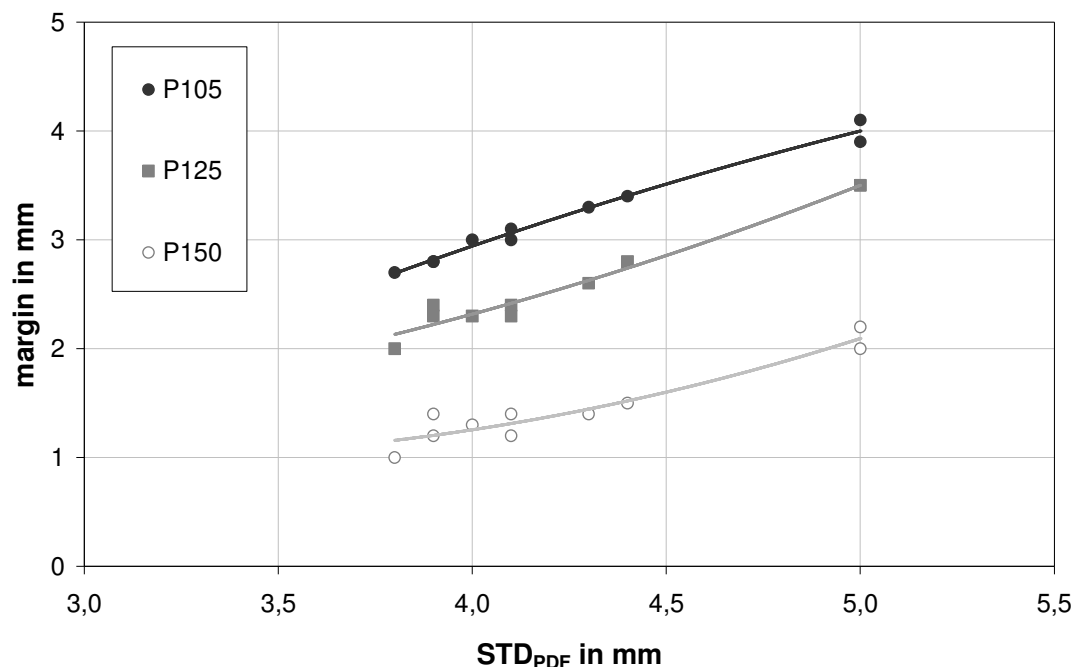


Abbildung 5.11 Größe des Sicherheitssaumes (margin) als Funktion der Zielvolumenbeweglichkeit (STD_{PDF}) für 10 klinisch beobachtete Bewegungsmuster.

notwendigen Sicherheitssäume wurden berechnet. Die Dosis-Inhomogenitäten unterscheiden sich durch den Dosisgradient am Zielvolumenrand. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.12 dargestellt. Die kleinsten Sicherheitssäume wurden für die inhomogenen Verschreibungstypen (P150) mit den steilsten Gradienten am Zielvolumenrand berechnet: z. B. wurden für PDF 1 mit A_{Max} von 11,5 mm und Zielvolumengröße 18 mm für P150, P125 und P105 Sicherheitssäume von 1,3 mm, 2,4 mm und 2,5 mm benötigt. Tendenziell ist eine Vergrößerung der notwendigen Sicherheitssäume für homogenere Dosisverteilungen im Zielvolumen zu beobachten (P150 - P111), weil der Dosisgradient am Zielvolumenrand flacher wird. Für alle drei Bewegungsmuster wurde eine leichte Verringerung der Sicherheitssäume im Bereich P105/P109 bis P102 beobachtet. Diese Verringerung ist bedingt durch die Faltung eines symmetrischen Dosisprofils mit einem asymmetrischen Bewegungsmuster. Die Krümmung des statischen Dosisprofils war vom 66 % (P150) zum 98 % (P102) Dosis-Level monoton fallend. Die akkumulierte Dosisverteilung hingegen wurde in Abhängigkeit der Form des Bewegungsmusters verformt. Der Abstand der Verschreibungs-Dosis-Level in Bewegungsrichtung zwischen statischem und akkumuliertem Dosisprofil war am größten für P105 und P109 (siehe auch Abbildung 5.7). Für P105 und P109 ergeben sich damit die größten Sicherheitssäume, um die Bewegung zu kompensieren.

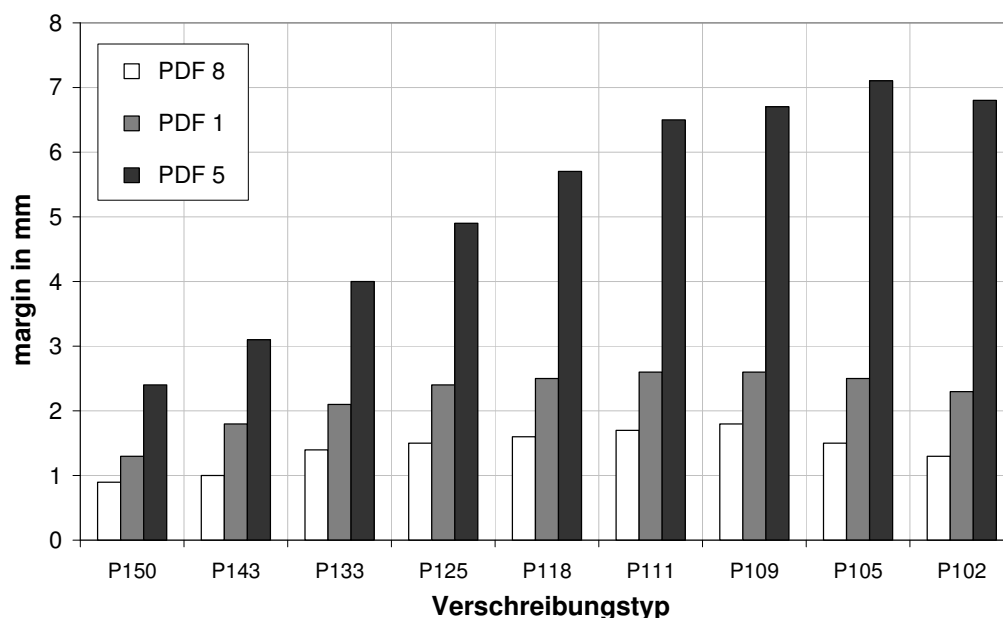


Abbildung 5.12 Größe des Sicherheitssaumes (margin) als Funktion der Dosis-Inhomogenität/Verschreibungstyp im Zielvolumen (P150 bis P102) für drei Bewegungsmuster.

Der Abstand zwischen statischem und akkumuliertem Verschreibungs-Dosis-Level fällt zu P102 hin ab und daraus ergeben sich auch kleinere Sicherheitssäume. Der qualitative Zusammenhang zwischen Stärke der Dosis-Inhomogenität im Zielvolumen und den notwendigen Sicherheitssäumen wurde für alle 10 Patienten und die zugehörigen Bewegungsmuster beobachtet. (Richter *et al.*, 2008a)

Anhand der patientenspezifischen PDFs 1-10 konnte eine gleichzeitige Variation der Bewegungsamplitude und Standardabweichung realisiert werden. Es wurde für alle drei Verschreibungstypen P105, P125 und P150 ebenfalls ein quadratischer Zusammenhang zwischen Bewegung und Sicherheitssaum beobachtet. Für die Korrelationskoeffizienten ergaben sich folgende Werte: $CC_{P105} = 0,99$, $CC_{P125} = 0,99$, $CC_{P150} = 0,96$. Bei einer Bewegung mit $STD_{PDF} = 6,8$ mm und $A_{Max} = 20$ mm waren für P105, P125 und P150 Sicherheitssäume von 6 mm, 5,5 mm und 2,8 mm notwendig. Je höher die Dosis-Inhomogenität im Zielvolumen umso kleiner waren die Sicherheitssäume. Für den Verschreibungstyp P125 ergibt sich eine folgende Regressionskurve:

$$margin = \frac{0,01}{mm} \cdot A^2 + 0,16 \cdot A \quad 5.2$$

Für die Verschreibungstypen P105 und P150 ergeben sich andere Koeffizienten in der Regressionsgleichung.

5.3 Voxelbasierte Dosisakkumulation

5.3.1 Methodik der Dosisakkumulation

Die folgenden Teilschritte sind notwendig, um die akkumulierte Dosis über den voxelbasierten Ansatz zu berechnen:

1. 4D CT-Bildgebung, Einteilung in z.B. 8 Atemphasen
2. Segmentierung der Bilddaten, Berechnung der Deformationsmatrizen
3. Dosisberechnung - separat in jeder Atemphase
4. Voxelbasierte Dosisakkumulation

Als Datengrundlage dienen die verschiedenen CT-Studien der Patientenpopulationen aus Abschnitt 4.2.14.2. Die intra- und interfractionelle Bewegung wurden entsprechend in 4D CTs oder wiederholten CT-Studien bereits erfasst. Die Veränderung der Anatomie zwischen zwei CT-Studien wurde über eine nicht-rigide Segmentierung der Bilddaten bestimmt und in Deformationsmatrizen abgebildet. Für die voxelbasierte Dosisakkumulation wurde eine zu Forschungszwecken freigegebene Version des Planungssystems Pinnacle (Research Version 8.1t) verwendet.

Die methodischen Grundlagen zur Bestimmung von Deformationsmatrizen wurden bereits in Abschnitt 2.4.2 im Detail beschrieben. Die Anzahl der segmentierten Konturen bestimmt dabei die Genauigkeit der Dosisakkumulation. Je stärker der Datensatz in Einzelkonturen segmentiert wird, umso genauer wird die anatomische Änderung durch die Deformationsmatrix abgebildet. Die Organdeformation wurde mit dem EBS-Modell (siehe auch Abschnitt 2.4.2) abgebildet, das die elastische Verformung des Gewebes unter Einwirkung von äußeren Kräften beschreibt (Abbildung 5.13a). Die Berechnung der Dosisverteilung erfolgte in den einzelnen Bewegungsphasen, wobei eine CT-Studie einen Zustand im Bewegungsablauf darstellt. In Abbildung 5.13b sind die einzelnen Dosisverteilungen dargestellt, die jeweils eine Atemphase repräsentieren. Der Atemzyklus wurde in diesem Beispiel in drei Phasen aufgeteilt (0 %, 50 % und 100 % Inspiration). Für die Berechnung der dosimetrischen Auswirkungen der Organbewegung wird die voxelbasierte Dosisakkumulation verwendet, deren Grundlagen in Abschnitt 2.4.3 erläutert wurden. Die Dosisverteilungen können mit der Deformationsmatrix voxelbasiert addiert werden. Die akkumulierte Dosis $D_{acc}(v)$ in einem Subvolumen v des Bilddatensatzes an der Position

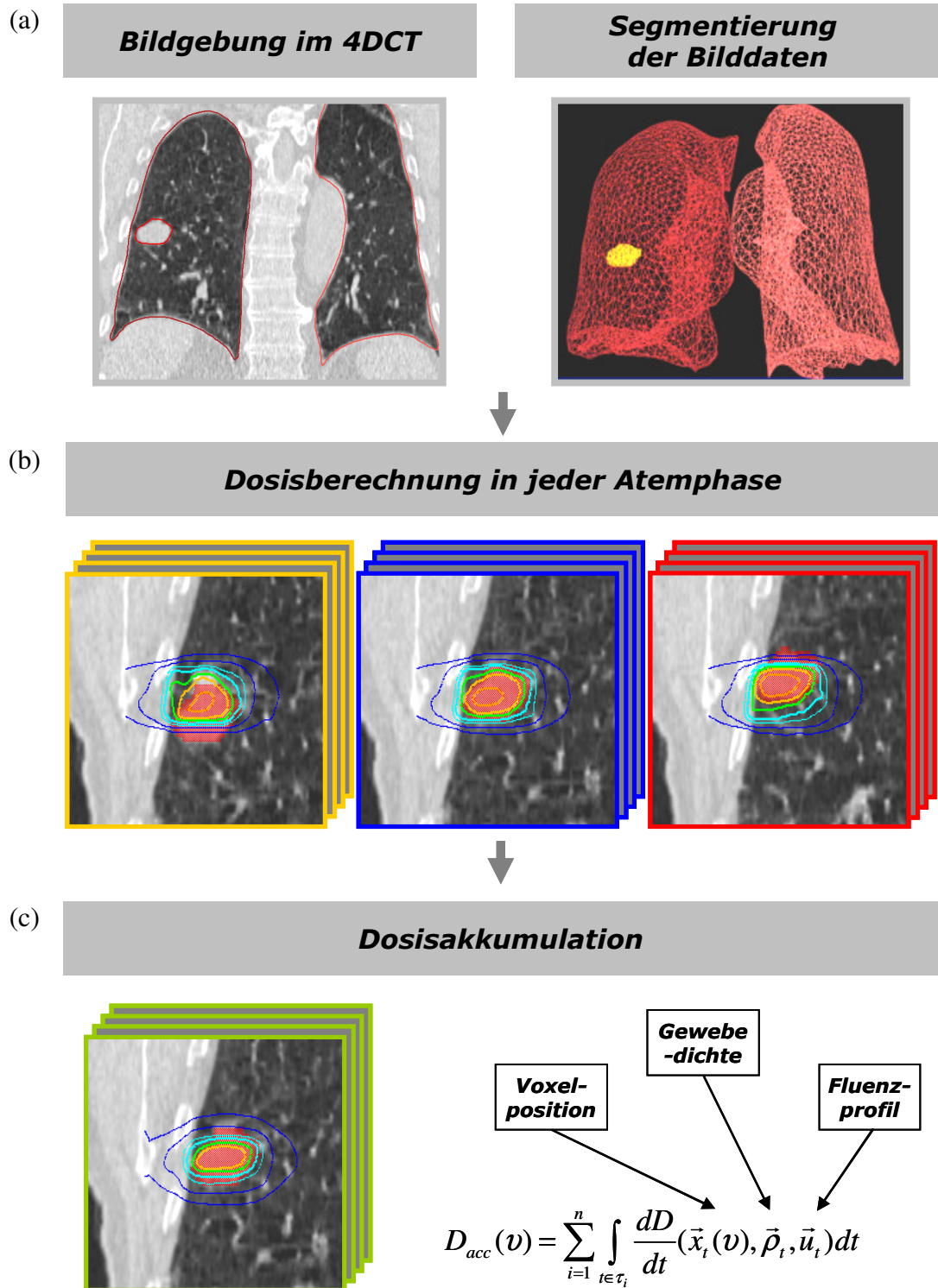


Abbildung 5.13 (a) Das Prinzip der voxelbasierten Dosisakkumulation basierend auf segmentierten 4D CT-Datensätzen, die nichtrigide registriert werden. (b) Aus den einzelnen Dosiverteilungen der Atemphasen und den Deformationsmatrizen wird die (c) akkumulierte Dosiverteilung bestimmt.

$x(v)$ wird als Summe der Dosisanteile über den Zeitraum τ_i in n Fraktionen beschrieben (mit der Gewebedichteverteilung ρ_t und der Intensität des Bestrahlungsfeldes u_t). Die resultierende Dosisverteilung stellt die akkumulierte Dosisverteilung dar (Abbildung 5.13c). Im Vergleich zu der modellbasierten Methode der Dosisakkumulation können dabei auch Dichteunterschiede im Gewebe berücksichtigt werden. Die akkumulierte Dosisberechnung basiert auf dreidimensionalen Patientendatensätzen und den entsprechenden Deformationsmatrizen.

5.3.2 Dosimetrische Auswirkungen - intrafraktionell

Population Mamma-Karzinom

Für alle 10 Patientinnen mit linksseitigem Mamma-Karzinom wurden die Mamma als Zielvolumen und die umliegenden Risikoorgane (Lunge und Herz) in der 3D CT-Studie konturiert. In Anlehnung an ein etabliertes Protokoll (RTOG Protokoll 0413) wurde für die Bewertung der Dosisverteilung eine Hilfskontur (PTV_{Shrink}) erstellt. PTV_{Shrink} wird aus dem PTV mit 5 mm Abstand von der Körperoberfläche generiert (siehe Abbildung 5.14). Damit kann die Dosishomogenität im verkleinerten Zielvolumen besser beurteilt werden. Eine besonders homogene Dosisverteilung zeichnet sich durch einen steilen Abfall der DVH-Werte im kumulativen DVH aus. Dosiseinbrüche im PTV, bedingt durch den Dosisaufbaueffekt an der Körperoberfläche, werden von der Bewertung im PTV_{Shrink} somit ausgeschlossen. Diese Vorgehensweise bei der Beurteilung der Dosishomogenität im Zielvolumen wird von internationalen Kommissionen im RTOG Protokoll 0413 empfohlen (RTOG *et al.*, 2006).

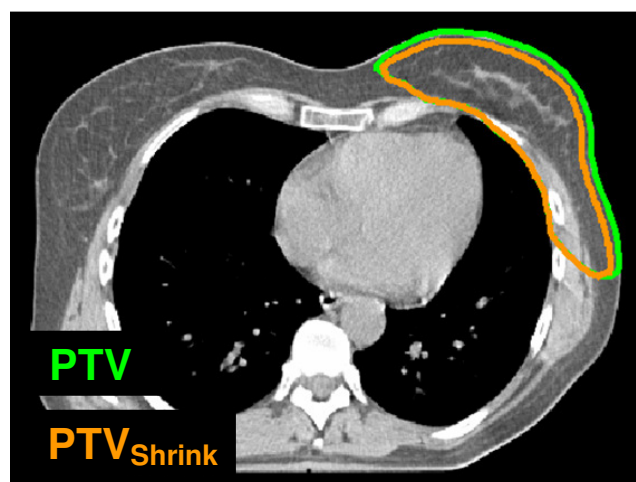


Abbildung 5.14 Zielvolumina (PTV und PTV_{Shrink}) in axialer Ebene des CTs.

Die Konturen aus der 3D-Studie wurden in alle Phasen des 4D CTs kopiert und der veränderten Patienten-anatomie angepasst. Es wurde für jede Patientin ein Bestrahlungsplan basierend auf der 3D CT-Studie erstellt. Für die Technik wurden tangentiale Einstrahlrichtungen verwendet, wobei zusätzliche Einzelsegmentfelder für eine Verbesserung der Dosishomogenität im Zielvolumen dienten. Die Bestrahlungstechnik wurde optimiert bis die Standardabweichung der Dosis im verkleinerten Zielvolumen PTV_{Shrink} weniger als 3,5 % betrug (Homogenitätskriterium nach (Bratengeier *et al.*, 2009)). Im Mittel war ein zusätzliches Segment zu dem tangentialen Feld notwendig. Als weitere Planungsparameter wurden verwendet: 6 MV Photonen, Verschreibungsdosis von 50 Gy für D_{Mean} und Auflösung der Dosismatrix von 2 mm.

Um den Einfluss der Thoraxbewegung auf die Dosisverteilung abzubilden, wurden die Feldanordnungen in jede Phase des 4D CTs kopiert und die Dosisverteilung in jeder Atemphase berechnet. Die akkumulierte Dosisverteilung wurde aus der Addition der Dosisverteilungen jeder Atemphase mit Hilfe der nicht-rigiden Deformationsmatrix berechnet. Die Dosisauswertung im Zielvolumen (PTV , PTV_{Shrink}) erfolgte mit DVH-Parametern: $V45Gy$, $V47,5Gy$, D_{Mean} , $D05$ und $D90$. Die Größe $D05$ kennzeichnet den Dosiswert, mit dem 5 % des Volumens erfasst werden (Hochdosisbereich). Je näher die Werte von $D05$ und $D90$ zusammen liegen, umso homogener ist die Dosisverteilung. Die Standardabweichung (STD) und der Quotient $D90/D05$ wurden als Homogenitätskriterium der Dosis im Zielvolumen verwendet. Mit der $D90$ wird die Dosis beschrieben, mit der 90% des Volumens erfasst werden. Die Größe $V45Gy$ ist der Volumenanteil, der mindestens 45 Gy erhält. Die Dosiswerte in den Risikoorganen wurden anhand $V45Gy$ and D_{Mean} ausgewertet. Die akkumulierte Dosis wurde basierend auf dem 4D CT berechnet. Die Dosis ohne Berücksichtigung der Bewegung wurde im 3D CT berechnet. In Abbildung 5.15 ist der bewegungsbedingte Dosisverlust im DVH des PTVs zu erkennen. Insbesondere am Zielvolumenrand hat sich die Dosis ($D95$) reduziert. Die DVH-Kurve des PTVs verläuft flacher, wenn die Bewegung bei der Dosisberechnung berücksichtigt wird. Die DVH-Kurven des verkleinerten Zielvolumens PTV_{Shrink} für die Dosisberechnung im 3D CT und 4D CT verlaufen sehr ähnlich und zeigen keinen deutlichen Unterschied.

In Tabelle 5.2 sind die Dosiswerte mit und ohne Berücksichtigung der Bewegung aufgelistet. Der Unterschied zwischen Dosis im 3D CT und 4D CT ist ebenfalls in Tabelle 5.2 dargestellt (3D zu 4D). Die bewegungsbedingte Dosisreduktion war

5.3 Voxelbasierte Dosisakkumulation

insgesamt gering und zeigte sich vor allem in der V45Gy im PTV, die sich im Mittel um 3 % verringerte. Die Atembewegung der Thoraxwand beeinflusste die Dosis

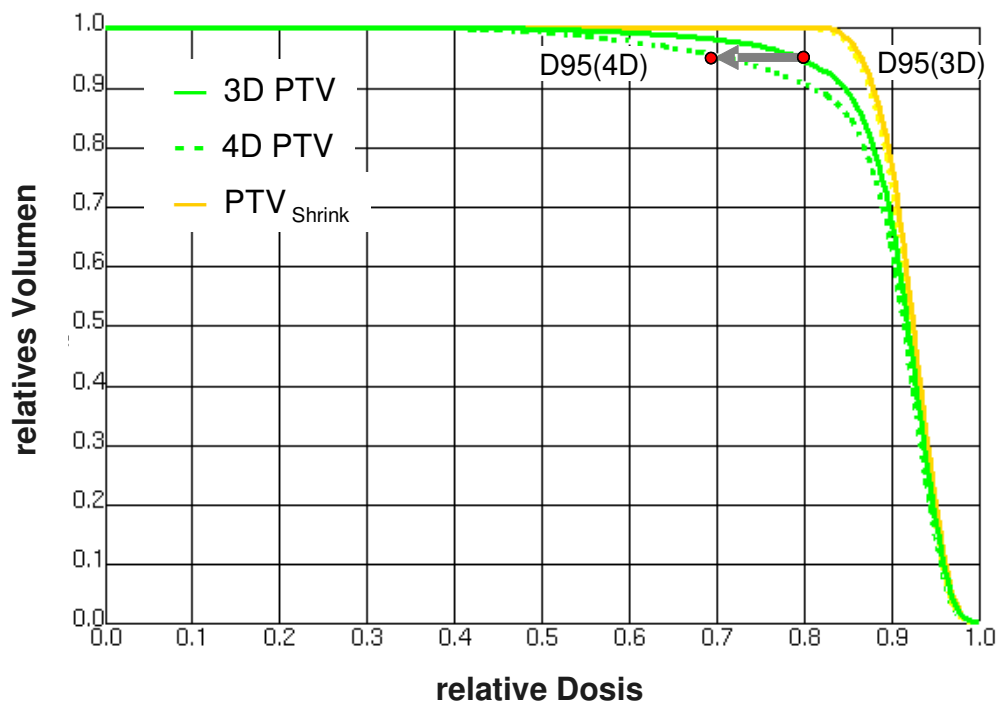


Abbildung 5.15 DVH der statischen und akkumulierten Dosis für das gesamte Zielvolumen (PTV) und das verkleinerte Zielvolumen (PTV_{Shrink}).

Tabelle 5.2 Dosiswerte für Zielvolumen und Risikoorgane im 3D CT und 4D CT.

		3D CT D in %	4D CT D in %	3D zu 4D Δ D in %
PTV	D90/D05	0,87 \pm 0,05	0,84 \pm 0,07	0,04
	STD	9,45 \pm 1,41	10,91 \pm 1,87	1,46
	V45Gy	87,45 \pm 5,02	84,43 \pm 5,84	3,01
PTV _{Shrink}	D90/D05	0,92 \pm 0,01	0,91 \pm 0,01	0,01
	STD	3,19 \pm 0,26	3,48 \pm 0,45	0,29
	V47.5Gy	91,36 \pm 5,49	89,57 \pm 6,50	1,79
Ipsilat. Lunge	D _{Mean}	22,35 \pm 8,49	21,48 \pm 4,63	0,86
	V45Gy	7,23 \pm 3,45	6,86 \pm 3,56	0,37
Herz	D _{Mean}	14,60 \pm 5,39	12,40 \pm 4,64	2,19
	V45Gy	3,11 \pm 2,79	2,73 \pm 2,68	0,38

homogenität im Zielvolumen in geringem Maße. Gemittelt über die 10 Patientinnen betrug die Standardabweichung im verkleinerten Zielvolumen PTV_{shrink} 3,2 % für die Dosis im 3D CT. Mit Berücksichtigung der Bewegung verschlechterte sich die Homogenität ($D90/D05$) im PTV_{shrink} um 0,01 % und die Standardabweichung im PTV_{shrink} erhöhte sich um 0,29 %. Die Dosiswerte in den Risikoorganen haben sich durch die Atembewegung reduziert (Richter *et al.*, 2009). Insbesondere bei der tiefen Inspiration vergrößert sich das Lungenvolumen und der Abstand zwischen Herz und Thoraxwand nimmt zu. Durch das größere Lungenvolumen reduziert sich die mittlere Lungendosis. Diese vorteilhafte Anordnung der Organe in der tiefen Inspiration wird für einige adaptive Bestrahlungstechniken genutzt: z. B. Bestrahlung in Atemanhalte-Technik oder Gating (Lu *et al.*, 2000). Die Atembeweglichkeit hatte für die beobachteten Patienten nur einen kleinen Einfluss auf die Zielvolumenerfassung.

Population mit pulmonalen Läsionen

Analog zur modellbasierten Dosisakkumulation (Abschnitt 5.2) soll in diesem Teil der Arbeit der qualitative Zusammenhang zwischen Tumorbewegung und Größe des Sicherheitssaumes an klinischen Patientendaten überprüft werden. Aus der Patientengruppe mit pulmonalen Läsionen (Abschnitt 4.2.2) wurden 17 Patienten mit jeweils einer Läsion ausgewählt. Für diese Patienten erfolgten eine 4D CT-Bildgebung und die Konturierung des makroskopischen Tumors (CTV) sowie der umliegenden Risikoorgane (Lunge, Spinalkanal) in einer Studie (Atemmittellage). Die segmentbasierten Konturen wurden in die CT-Studien der anderen Atemphasen kopiert und adaptiert. Im 4D CT wurden Bewegungsamplituden von 4 – 30 mm gemessen. Die Bestrahlungsplanung erfolgte in der CT-Studie in Atemmittellage. Der geometrische Schwerpunkt des CTVs wurde als das Isozentrum definiert. Es wurde für jedes Zielvolumen ein stereotaktischer Bestrahlungsplan mit konformalen Feldern (Conformal Radiotherapy - CRT) in Atemmittellage erstellt, ohne die Bewegung in Form von Sicherheitssäumen zu berücksichtigen (3D-CRT). Die Feldgröße wurde im 3D-CRT Plan so an das CTV angepasst, dass das Verhältnis von Maximum- und Herdranddosis ($D95$) 1,25 betrug (Dosis-Inhomogenität von P125, siehe Abschnitt 2.3.3). Im folgenden 4D-CRT Plan wurde die Atembewegung in die Bestrahlungsplanung mit einbezogen. Zunächst wurde der 3D-CRT Plan in die CT-Studien der Atemphasen kopiert und die einzelnen Dosisverteilungen berechnet. Mit der Deformationsmatrix konnten die einzelnen Dosisverteilungen voxelbasiert akkumuliert werden. Der bewegungsbedingte

5.3 Voxelbasierte Dosisakkumulation

Dosisverlust im Zielvolumen wurde durch eine schrittweise (2 mm) Verbreiterung der Bestrahlungsfelder in superior-inferiorer Richtung kompensiert. Der Sicherheitssaum galt als ausreichend definiert, wenn die Zielvolumenerfassung im CTV (D95) im statischen (3D-CRT) und akkumulierten (4D-CRT) Plan gleich war. In den statischen Bestrahlungsplänen (3D-CRT) wurde keine Tumorbewegung berücksichtigt und die D95 im CTV erreichte im Mittel $82 \% \pm 2,3 \%$ der Dosis im Isozentrum (Abbildung 5.16). Erfolgte die Dosisberechnung mit Berücksichtigung der Bewegung aber ohne Kompensation der Bewegung (margin = 0), wurden verschmierte Dosisgradienten und

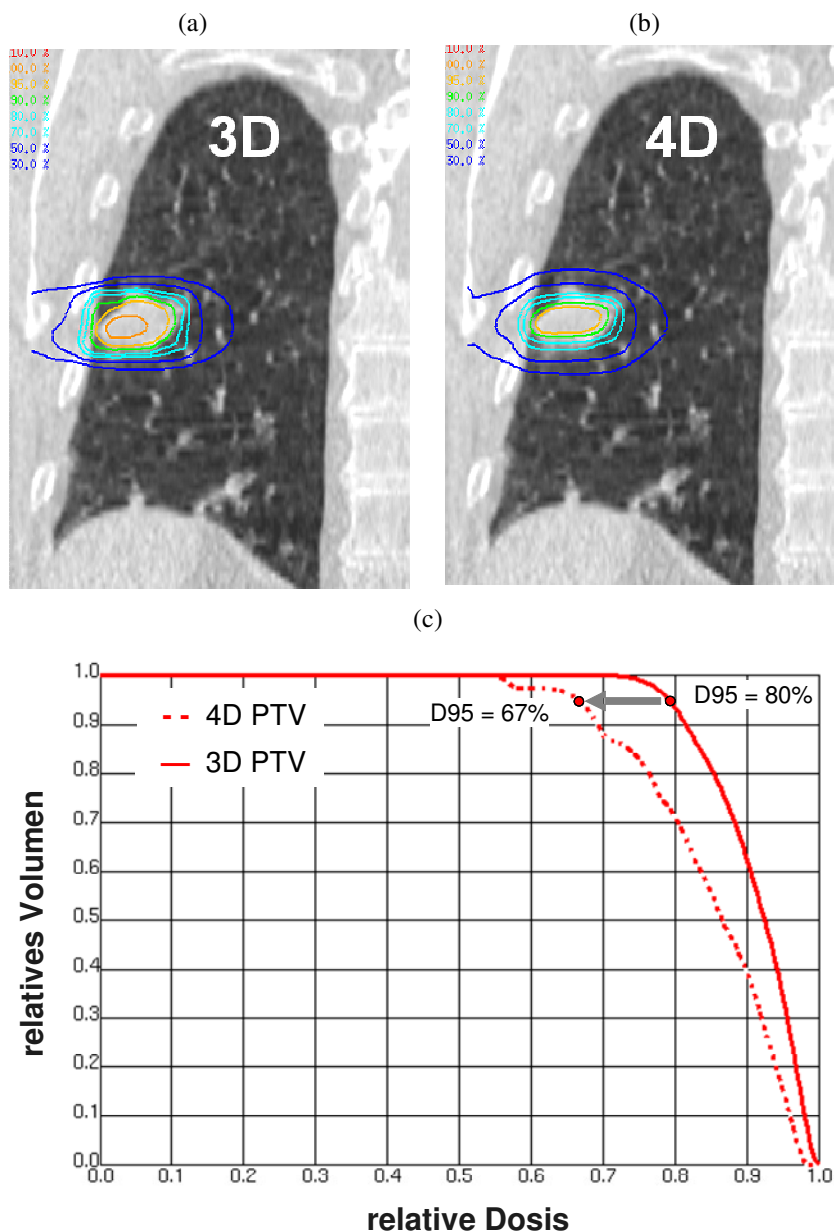


Abbildung 5.16 Dosisverteilung in coronaler Ansicht für den (a) statischen und (b) akkumulierten Fall. (c) Verringerung der D95 im DVH des PTVs.

eine reduzierte Dosis im Zielvolumen beobachtet. In Abbildung 5.16b wird die Glättung der Dosisverteilung deutlich. Die D95 reduziert sich in diesem Fall von 80 % auf 67 % (Abbildung 5.16c). Der Dosisverlust war mit der Bewegungsamplitude korreliert ($CC = 0,57$). Die D95 im CTV reduzierte sich, je nach Bewegungsamplitude, um maximal 33 %. Im Mittel betrug der bewegungsbedingte Dosisverlust im Herdrandgebiet (D95) 15 %.

Abbildung 5.17 zeigt den funktionalen Zusammenhang zwischen Bewegungsamplitude und der notwendigen Feldvergrößerung, um die Bewegung nach dem OPT Konzept zu kompensieren. Durch eine Vergrößerung der Bestrahlungsfelder konnte die Bewegung teilweise (zu 95 %) oder vollständig (zu 100 %) ausgeglichen werden. Im Vergleich zum ITV Konzept sind mit dem OPT Konzept kleinere Sicherheitssäume notwendig, um den Dosisverlust zu kompensieren. Es ergeben sich Sicherheitssäume von 2,6 mm und 6 mm, um die Bewegung mit Amplituden von 10 mm und 20 mm vollständig auszugleichen. Die Berechnung der akkumulierten Dosis für die vorgestellte Planungstechnik veranschaulicht den Dosisverlust bei einer Änderung der Bewegungsamplitude. Wenn sich die Bewegung z. B. von 15 mm auf 22 mm steigert, dann resultiert daraus ein Dosisverlust von 5 %. Es wurden Sicherheitssäume von 1 mm und 3,5 mm um das CTV berechnet, um eine Bewegung von 10 mm und 20 mm zu kom-

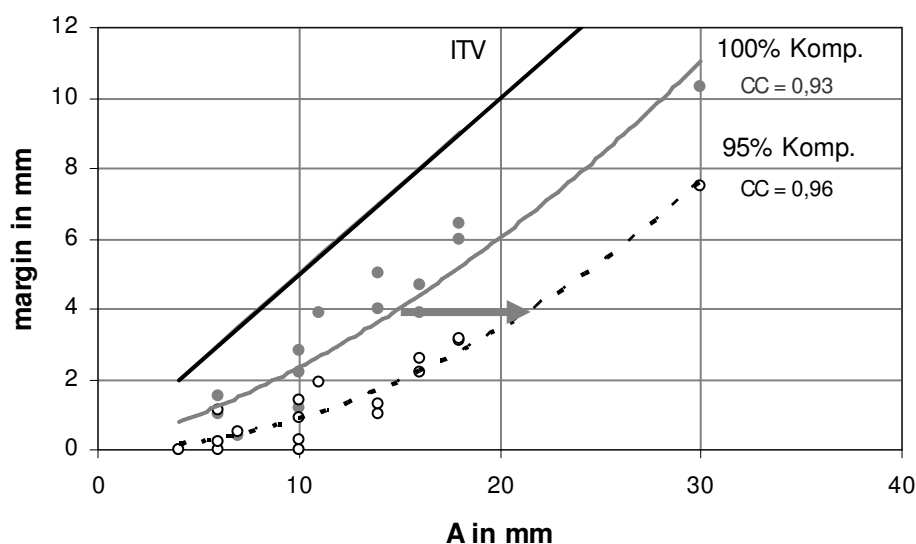


Abbildung 5.17 Größe des Sicherheitssaumes (margin) als Funktion der Bewegungsamplitude für eine vollständige (100 %) Kompensation (●) und eine teilweise (95 %) Kompensation (○) des bewegungsbedingten Dosisverlustes und ITV Konzept zum Vergleich.

pensieren. (Guckenberger *et al.*, 2009). Die Beziehung zwischen Bewegungsamplitude und Sicherheitssaum für die vollständige Kompensation wurde mit einer quadratischen Regressionskurve approximiert, die eine starke Korrelation zeigt (CC = 0,93).

$$\text{margin} = \frac{0,01}{\text{mm}} \cdot A^2 + 0,17 \cdot A \quad 5.3$$

Die Ergebnisse der voxelbasierten Dosisakkumulation stimmen mit den Simulationsergebnissen nach der modellbasierten Methode aus Abschnitt 5.2.3 gut überein. Die beiden Regressionskurven (Margin-Rezepte) für den Verschreibungstyp P125 (Gleichung 5.2 und 5.3) sind sehr ähnlich. Für Bewegungsamplituden von 10 mm / 15 mm berechnen sich aus Gleichung 5.2 Sicherheitssäume von 2,6 mm / 4,7 mm (Margin-Rezept nach modellbasiertem Ansatz). Nach Gleichung 5.3 ergeben sich für diese Amplituden Sicherheitssäume von 2,7 mm / 4,8mm (voxelbasierter Ansatz).

5.3.3 Dosimetrische Auswirkungen - interfraktionell

Tumorregress für Patienten mit Bronchial-Karzinom

Die Volumenänderung des GTVs für Patienten mit Bronchial-Karzinom wurde bereits in Abschnitt 4.2.3 quantifiziert. Die Auswirkung der Tumorschrumpfung auf die akkumulierte Dosis wird für verschiedene Szenarien (D_{acc} I – IV) untersucht, die in Tabelle 5.3 aufgeführt sind.

- D_{acc} I keine Planadaption
- D_{acc} II Planadaption in der 3. Woche
- D_{acc} III Planadaption in der 5. Woche
- D_{acc} IV Planadaption in der 3. und 5. Woche

Zunächst wird die Feldanordnung des initialen Bestrahlungsplanes in alle wiederholten Bilddatensätze kopiert und die einzelnen Dosisverteilungen werden berechnet. Die akkumulierte Dosis aus den einzelnen Dosisverteilungen stellt das erste Szenario (D_{acc} I) dar. Dabei wurde keine Planadaption vorgenommen, sondern nur die veränderte Anatomie bei der Dosisakkumulation berücksichtigt.

Für das erste Szenario D_{acc} I führten die Schrumpfung des GTVs und die Ausbreitung des Lungengewebes zu einer höheren Dosisbelastung der Lunge. Die mittlere Lungendosis stieg um 2,4 % an. Die weiteren Szenarien beinhalten neben dem initialen

Tabelle 5.3 Übersicht der Szenarien D_{acc} I – IV mit unterschiedlichen Zeitpunkten der Bestrahlungsplan-Adaption und Änderung der Lungendosis

Szenarien		D_{acc} I	D_{acc} II	D_{acc} III	D_{acc} IV
	Woche 1	Initialer Plan	Initialer Plan	Initialer Plan	Initialer Plan
	Woche 2	Initialer Plan	Initialer Plan	Initialer Plan	Initialer Plan
	Woche 3	Initialer Plan	Adaption Woche 3	Initialer Plan	Adaption Woche 3
	Woche 4	Initialer Plan	Adaption Woche 3	Initialer Plan	Adaption Woche 3
	Woche 5	Initialer Plan	Adaption Woche 3	Adaption Woche 5	Adaption Woche 5
	Woche 6	Initialer Plan	Adaption Woche 3	Adaption Woche 5	Adaption Woche 5
Dosis änderung	D_{Mean} Lunge	+2,4 %	-5,0 %	-5,8 %	-8,9 %
	V10Gy	-0,7 %	-2,3 %	-2,2 %	-3,8 %
	V20Gy	+3,2 %	-3,0 %	-2,7 %	-5,3 %
	V30Gy	+0,9 %	-5,3 %	-5,8 %	-8,7 %

Bestrahlungsplan auch adaptierte Pläne, die an die veränderte Anatomie angepasst wurden. Durch die Tumorschrumpfung konnten die Bestrahlungsfelder verkleinert werden. In einzelnen Fällen wurden auch die Einstrahlwinkel verändert, um die Risikoorganschonung zu verbessern. Die Szenarien D_{acc} II und D_{acc} III setzen sich aus dem initialen Bestrahlungsplan und adaptierten Plänen in Woche 3 oder 5 zusammen. Szenario D_{acc} IV besteht aus dem initialen Plan sowie einer zweifachen Planadaption in Woche 3 und Woche 5.

Die Adaption der Bestrahlungspläne an das verkleinerte Zielvolumen bewirkte eine Reduktion der mittleren Lungendosis um 5,0 %, 5,8 % und 8,9 % für D_{acc} II, D_{acc} III und D_{acc} IV. Die kleinere mittlere Lungendosis resultierte vorrangig aus einem verringerten Hochdosisbereich im Lungengewebe, die V30Gy sank für die höchste Adaptionsstufe (D_{acc} IV) um 8,7 %. Der Niedrigdosisbereich V10Gy reduzierte sich um 3,8 %.

Das Ziel der Planadaption war eine verbesserte Schonung des umliegenden Gewebes. Die Dosis im Zielvolumen veränderte sich nicht durch die Planadaption. Die Adaption der Bestrahlungspläne führte zu einer verbesserten Schonung des umliegenden Lungengewebes.

Veränderte Organfüllung

Um die Veränderung der Organfüllung zu beobachten, wurde die Organfüllung in wiederholten Conebeam-CT-Datensätzen analysiert (siehe Abschnitt 4.2.4). Die Conebeam-CTs werden vorrangig zur Lagerungskontrolle verwendet und sind nicht für die Dosisberechnung vorgesehen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Methode entwickelt, die eine Dosisberechnung im Conebeam-CT ermöglicht. Die CT-Werte im Conebeam-CT variieren für verschiedene Aufnahmeparameter (Röhrenspannung, Messvolumen, Kollimation, Filterung etc.). Je nach Lage des Zielvolumens (Schädel, Thorax oder Abdomen) werden unterschiedliche Aufnahmeparameter verwendet. Die CT-Werte aus dem Conebeam-CT wurden mit denen aus dem Planungs-CT für Phantom- und Patientendatensätze verglichen und eine mittlere CT-Dichte-Tabelle für jeden festen Satz an Aufnahmeparametern bestimmt. Die Genauigkeit der Methode wurde für die drei am häufigsten verwendeten Einstellungen evaluiert. Es konnte in eigenen Arbeiten nachgewiesen werden, dass sich dieses Verfahren als eine akzeptable Kalibriermethode mit geringen Unsicherheiten für die Dosisberechnung im Conebeam-CT eignet (Richter *et al.*, 2008b). Abbildung 5.18 zeigt die Dosisverteilung im Planungs-CT und im Conebeam-CT am Beispiel eines Patienten mit Prostata-Karzinom. Zwischen Planungs-CT und Conebeam-CT unterschied sich die Dosisverteilung in den Vergleichregionen um $0,9\% \pm 0,9\%$.

Die Änderung der Dosisverteilung im Conebeam-CT bedingt durch unterschiedliche Organfüllungen wurde in den umliegenden Risikoorganen (Blase und Rektum) und im Zielvolumen ausgewertet. Die mittlere Variation der Prostataposition um 3 mm beeinflusste die Zielvolumenerfassung nur in geringem Maße ($\Delta D_{95} < 1\%$ und $\Delta D_{\text{Mean}} \ll 1\%$). Das zeigt, dass die Sicherheitssäume ausreichend groß gewählt wurden, um diese Variation zu berücksichtigen.

Abbildung 5.19 zeigt den Einfluss der Blasenfüllungen auf die Dosisverteilung in der Blase. Mit steigender Blasenfüllung reduziert sich die Dosis im DVH der Blase. In Abbildung 5.20 ist der funktionelle Zusammenhang zwischen Volumenänderung und mittlerer Dosis für Blase und Rektum dargestellt. Bei einer Zunahme der Blasenfüllung sinkt die mittlere Dosis in der Blase (Abbildung 5.20a). Eine stark gefüllte Blase besitzt eine größere Oberfläche und die relative Dosisbelastung der Blasenwand ist somit

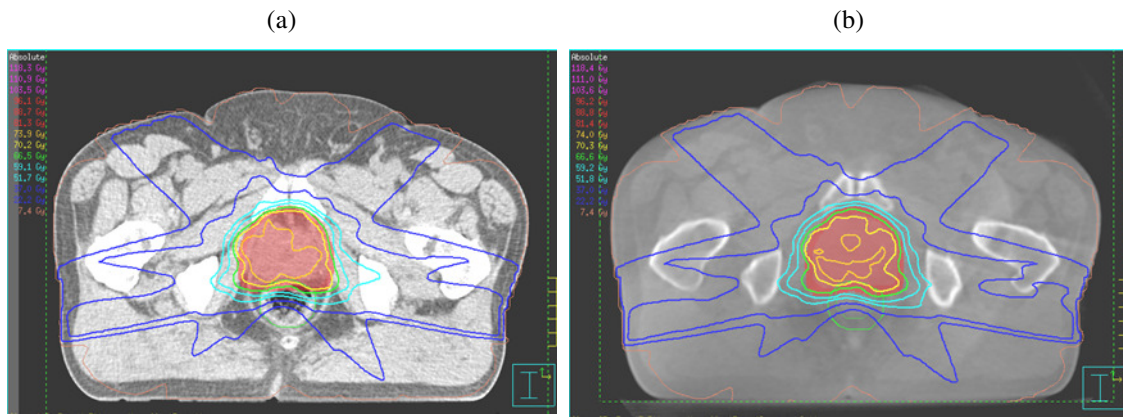


Abbildung 5.18 Vergleich der Dosisverteilung im (a) Planungs-CT/Spiral-CT und (b) Conebeam-CT für einen Patienten mit Prostata-Karzinom.

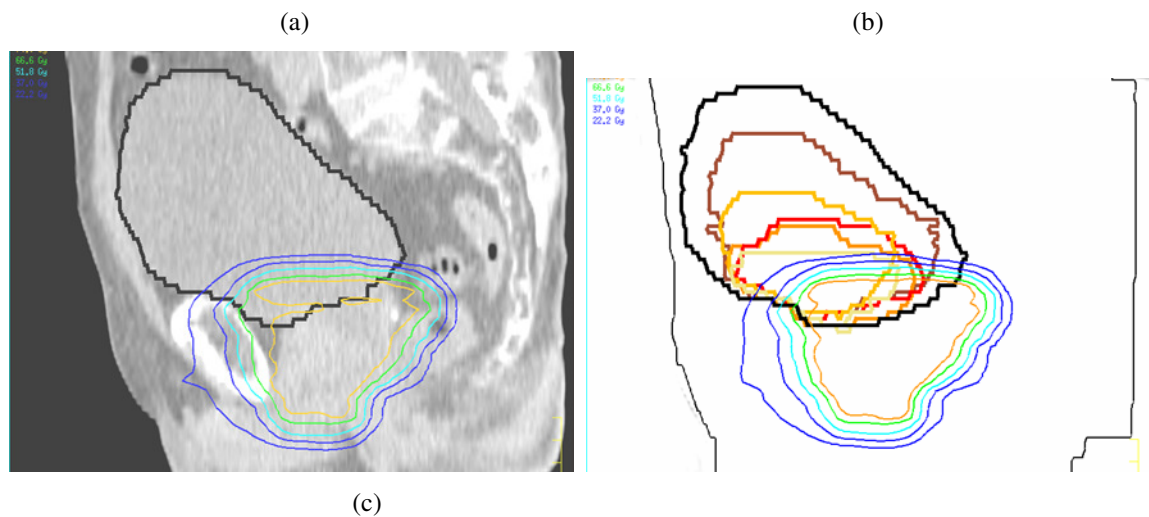
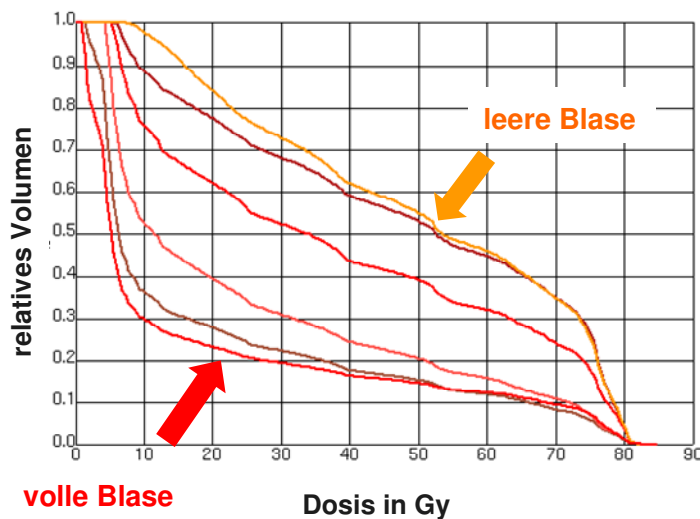


Abbildung 5.19

(a) Dosisverteilung mit starker Blasenfüllung, (b) unterschiedliche Zustände der Blasenfüllung im Therapieverlauf und (c) deren Auswirkungen auf die Dosis in der Blase im DVH.



kleiner im Vergleich zu einer entleerten Blase. Im Gegensatz dazu führt die Weitung des Rektums zu einem Anstieg der mittleren Dosis im Rektum (Abbildung 5.20b). Bei der Ausdehnung des Rektums bewegt sich die Vorderwand nach ventral in den

Hochdosisbereich hinein. Damit erhält ein größerer Anteil des Rektums eine hohe Dosis, und die mittlere Dosis steigt an (Abbildung 5.20b). Die Ausdehnung des Rektums führt zu einer Verschiebung der Prostata nach ventral. Die Variation der Prostataposition aufgrund unterschiedlicher Organfüllungen sollte im Behandlungskonzept berücksichtigt werden. Die Variation der Prostataposition kann z.B. mit einer dreidimensionalen Bildgebung am Beschleuniger erfasst und die Bestrahlungsposition an die veränderte Zielvolumenposition angepasst werden. Weiterhin werden zusätzliche Sicherheitssäume um das CTV definiert, um Lagevariabilitäten zu berücksichtigen.

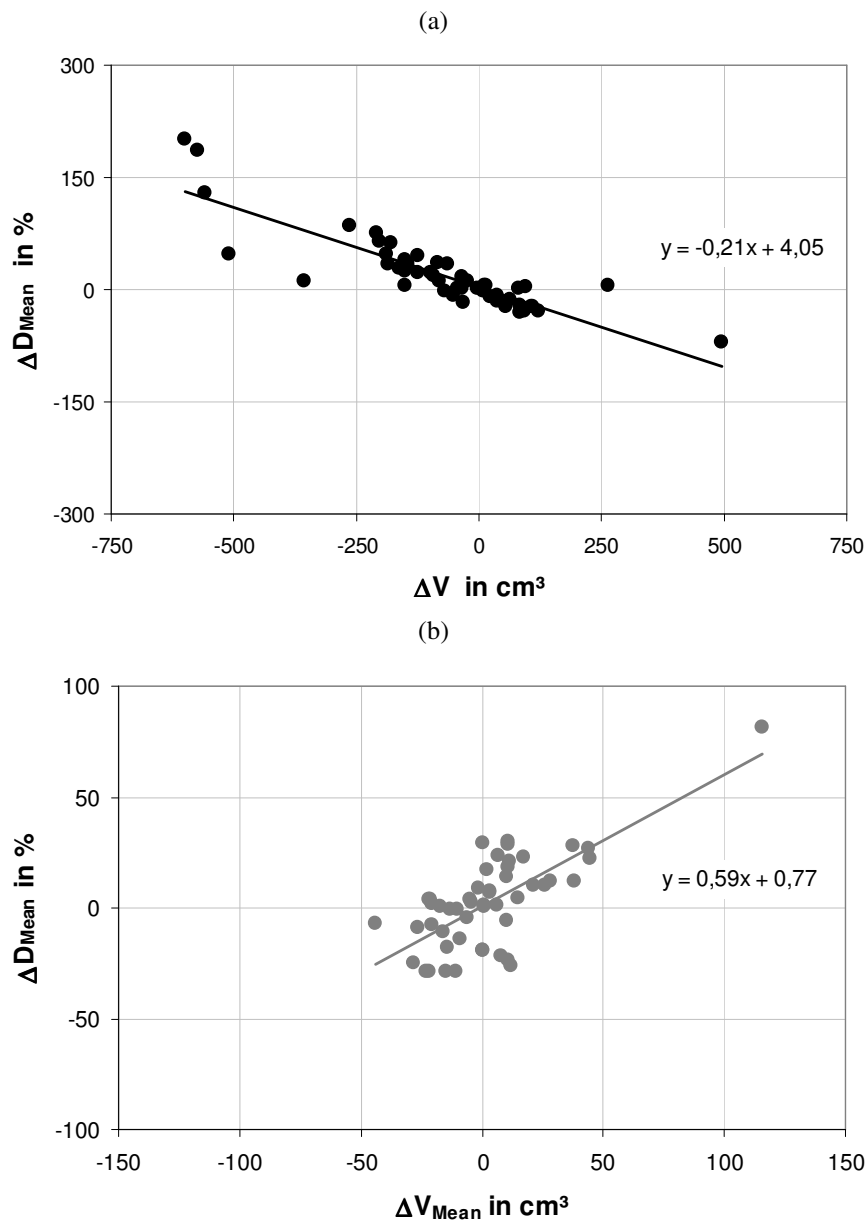


Abbildung 5.20 Änderung der mittleren Dosis in (a) Blase und (b) Rektum aufgrund unterschiedlicher Organfüllungen.

5.4 Diskussion der dosimetrischen Auswirkungen

Die Bewegung des Zielvolumens während oder zwischen den Bestrahlungsfractionen führt zu einer Akkumulation unterschiedlicher Dosisbeiträge, je nach Aufenthaltsdauer des Zielvolumens in den einzelnen Bewegungsphasen. In der vorliegenden Arbeit wurde mit zwei methodischen Ansätzen (Faltungsansatz und voxelbasierte Dosisakkumulation) der Einfluss der Bewegung auf die akkumulierte Dosis bestimmt.

Es konnte eine Reduktion der Dosis am Zielvolumenrand und eine Verschmierung von steilen Dosisgradienten für beide Ansätze beobachtet werden. Die Bewegungsamplitude und das Bewegungsmuster haben beide einen wesentlichen Einfluss auf die akkumulierte Dosisverteilung (Richter *et al.*, 2008a). Auch die Wahl der Verschreibungsform (erlaubte Dosis-Inhomogenität) wirkt sich auf den bewegungsbedingten Dosisverlust im Zielvolumen aus. Auch die Arbeiten anderer Autoren zeigen, dass die Dosis-Inhomogenität im Zielvolumen und die Steilheit des Gradienten am Zielvolumenrand die akkumulierte Dosis beeinflussen (de Pooter *et al.*, 2007; Jiang *et al.*, 2007).

Die Auswirkung der Thoraxbewegung während der Bestrahlung von Patienten mit Mamma-Karzinom wurde untersucht. Dafür wurde die akkumulierte Dosis mit dem voxelbasierten Ansatz für eine tangentielle Bestrahlungstechnik berechnet. Die kleinen Bewegungsamplituden (<5 mm) bei Patienten mit Mamma-Karzinom führten zu einer geringen Verschlechterung der Zielvolumenerfassung (Richter *et al.*, 2009). Dieses Verhalten der akkumulierten Dosis konnte auch von anderen Autoren in Planungsstudien beobachtet werden (Ding *et al.*, 2007; George *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2007; Yue *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2006). Das zentrale Zielvolumen zeigte nur minimale Dosisverluste. Die Bewegung hatte weniger Auswirkung auf den Hochdosisbereich (D05) aber beeinflusste die Minimumdosis im Zielvolumen (V90, V95 and D90) stärker, wie dies auch von Yue *et al.* berichtet wurde (Yue *et al.*, 2007). Die erfassten Bewegungen der Thoraxwand waren insgesamt sehr klein und haben die akkumulierte Dosis nur in einem geringen Maße beeinflusst. Für fluenzmodulierte Mehrfelder-Techniken kann sich der Einfluss der Bewegung stärker auf die Dosisverteilung auswirken, weil die zeitliche Abfolge der Bestrahlungssegmente mit der Atembewegung wechselwirken kann. Dies kann zu Unter- oder Überdosierungen in der Gesamtdosisverteilung führen (Ding *et al.*, 2007).

Eine Analyse von wiederholten Conebeam-CT-Datensätzen von Patienten mit Prostata-Karzinom hat gezeigt, dass die unterschiedlichen Organfüllungen im Beckenbereich die Lage des Zielvolumens beeinflussen. Es wurde eine Methode entwickelt, die eine direkte Dosisberechnung im Conebeam-CT ermöglicht (Richter *et al.*, 2008b). Der dosimetrische Einfluss unterschiedlicher Organfüllungen konnte so im Conebeam-CT bestimmt werden. Insbesondere ein vergrößertes Rektumvolumen verlagerte die Zielvolumenposition nach ventral. Dies führt ohne Kompensation zu einer größeren Dosisbelastung des Rektums und zu einem Dosisverlust im Zielvolumen. Mit einer stark gefüllten Blase kann die mittlere Dosis in der Blase reduziert werden. Aus diesen Beobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass eine reproduzierbare Organfüllung der umliegenden Organe bei der Bestrahlungsplanung mit beachtet werden sollte, was auch von anderen Autoren bestätigt wird (Crook *et al.*, 1995).

Die dosimetrischen Auswirkungen bedingt durch eine Tumorschrumpfung wurden für Patienten mit Bronchial-Karzinom in einer Planungsstudie mit unterschiedlichen Adaptionstufen evaluiert (Guckenberger *et al.*, 2010). Die teilweise starke Verkleinerung des Tumolvolumens wurde durch eine Anpassung des Bestrahlungsplanes berücksichtigt. Die Auswirkung der Planadaption wurde auch von anderen Autoren untersucht, allerdings ohne eine voxelbasierte Dosisakkumulation durchzuführen (Feng *et al.*, 2009; Gillham *et al.*, 2008). Die Verkleinerung der Bestrahlungsfelder führte zu einer Entlastung des umliegenden Lungengewebes. Die Einsparung in der Lungendosis kann zum Beispiel für eine Dosisescalation (1-3 zusätzliche Bestrahlungsfractionen) genutzt werden, womit die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit erhöht werden kann.

In der aktuellen Arbeit wurden verschiedene Strategien zur Reduktion des Bewegungseinflusses, für intra- und interfraktionelle Bewegungen, vorgestellt. Die interfraktionellen Variationen wurden mittels wiederholter Bildgebung analysiert und durch eine Anpassung der Bestrahlungspläne berücksichtigt. Die intrafraktionellen Bewegungen wurden durch zusätzliche Sicherheitssäume kompensiert, die den Dosisverlust im Zielvolumen ausgleichen. Der Sicherheitssaum entspricht für das ITV Konzept der maximalen Bewegungsamplitude. Das heute etablierte ITV Konzept wurde 1999 von einer internationalen Kommission entwickelt und in einer Leitlinie als Kompensationsstrategie empfohlen (ICRU62, 1999). Zu diesem Zeitpunkt stand noch keine 4D CT-Bildgebung routinemäßig zur Verfügung. Seit 2003 steht das 4D CT für die Bildgebung zur Verfügung. Diese 4D CT-Bilddaten bilden auch die Grundlage für

die voxelbasierte Dosisakkumulation. Die Berechnung der akkumulierten Dosis im 4D CT zeigte eine Überkompensation der Dosis mit dem ITV Konzept. Die minimale Größe der Sicherheitssäume, um den bewegungsbedingten Dosisverlust auszugleichen, wurde mit dem entwickelten OPT Konzept bestimmt. Mit dem OPT Konzept wird, im Gegensatz zum ITV, der Sicherheitssaum aus der akkumulierten Dosisverteilung bestimmt. Die Berechnungen in dieser Arbeit haben gezeigt, dass kleinere Sicherheitssäume ausreichen, um den Dosisverlust zu kompensieren, wenn das OPT Konzept angewandt wird. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus anderen Arbeiten wurde dabei ein quadratischer Zusammenhang zwischen Sicherheitssaum und Bewegungsamplitude bestimmt (Engelsman *et al.*, 2005; Sonke *et al.*, 2008). Es muss also nicht die gesamte Bewegungsamplitude ausgeglichen werden (Mutaf and Brinkmann, 2008). Mit kleineren Sicherheitssäumen ist das bestrahlte Volumen kleiner und das umliegende Gewebe kann besser geschont werden.

Die modellbasierte Methode bestimmt die akkumulierte Dosis in einer vereinfachten Umgebung mit homogener Dichte. Mit der modellbasierten Methode war es möglich, einzelne Bewegungsparameter (Amplitude und Form der Bewegung) zu variieren und deren Einfluss auf die akkumulierte Dosis zu bestimmen. Die voxelbasierte Methode ist besser für die klinische Anwendung geeignet, um die akkumulierte Dosis im Patientenmodell zu berechnen, weil die Dosisberechnung in realen Patientendatensätzen durchgeführt wird. Im Gegensatz zur modellbasierten Methode berücksichtigt die voxelbasierte Methode eine Änderung der Gewebedichteverteilung unter Bewegung. Die akkumulierte Dosis kann nahe an der klinischen Fragestellung bewertet und diskutiert werden. Die Genauigkeit der voxelbasierten Dosisakkumulation ist limitiert und wird u. a. beeinflusst durch Bewegungsartefakte bei der Bildgebung und die Grenzen der nichttrigiden Segmentierung der 4D CT-Datensätze. Diese Unsicherheiten der voxel- und modellbasierten Methoden werden nachfolgend in Phantomstudien evaluiert.

6 Experimentelle Evaluierung

6.1 Methodische Vorüberlegungen

Das Ziel der experimentellen Evaluierung ist die Berechnung und Messung der akkumulierten Dosis und ein anschließender Vergleich der Ergebnisse. Es gilt zu diesem Zweck einen geeigneten Phantomaufbau für die Simulation von intrafraktioneller Organbewegung zu entwickeln. Das Phantom soll in Anlehnung an den Patientenbetrieb den Arbeitsfluss in der Strahlentherapie vollständig durchlaufen:

1. 4D CT-Bildgebung
 - a. Einteilung in z.B. 8 Atemphasen
 - b. Variation Bewegungsparameter
2. Bestrahlungsplanung
 - a. Segmentierung der Bilddaten, Deformationsmatrizen
 - b. Voxel- und modellbasierte Dosisakkumulation
 - c. Szenarien der Kompensation
3. Bestrahlung
 - a. Dosismessung
 - b. Szenarien der Bewegungskompensation
4. Vergleich berechnete und gemessene Dosis

Es stehen diverse Techniken zur Erfassung der Tumorbewegung zur Verfügung. Die Bildgebung im 4D CT ist eine sehr verbreitete Technik, um die atembedingte Bewegung im Thorax- und Abdomenbereich zu erfassen. Die Bildgebung im 4D CT wird in ihrer Genauigkeit limitiert durch die irreguläre Patientenatmung und die Rekonstruktion der einzelnen Atemphasen. Die korrekte Zuordnung der erfassten CT-Projektionen zu den einzelnen Atemphasen hängt auch von dem Sortier-Algorithmus ab. Es gibt amplituden- und zeitbasierte Algorithmen, die zu einer unterschiedlichen Bildqualität der 4D CT-Studie führen. Diese 4D CT-Datensätze bilden die Grundlage für die Analyse der Tumorbeweglichkeit und wie diese anschließend berücksichtigt wird. Die Unsicherheiten bei der 4D CT-Bildgebung wirken sich z. B. auf die Bestrahlungsplanung und die Kompensationsstrategien aus. Die Dosisakkumulation bietet die Möglichkeit, den Bewegungseinfluss bei der Bestrahlungsplanung zu untersuchen und zu berücksichtigen. Es wird empfohlen, die Unsicherheiten der

Bildgebung und Dosisakkumulation mit Phantomen in einem kompletten Systemtest zu evaluieren (Jaffray *et al.*, 2010; Jiang *et al.*, 2008).

Das Phantom soll mit unterschiedlichen Bewegungstrajektorien angesteuert werden. Im Anschluss werden die 4D CT-Daten in dem Planungssystem verarbeitet und die Phantombewegung ausgewertet. In Anlehnung an die Planungsstudien aus Abschnitt 5.2 und 5.3 wird die akkumulierte Dosis mit der voxel- und modellbasierten Methode für diese Tumortrajektorien berechnet. Nach der Segmentierung der 4D CT-Datensätze wird die akkumulierte Dosis für drei Bewegungsszenarien (mit und ohne Kompensation der Bewegung) berechnet und verglichen. Die berechnete Dosisverteilung wird anschließend mit der gemessenen Dosis während der Bestrahlung des Bewegungsphantoms verifiziert.

6.1.1 Phantomaufbau

Das entwickelte Bewegungsphantom besteht aus zwei Hauptkomponenten: dem 6-armigen, programmierbaren Industrieroboter und dem eigentlichen Phantomaufbau mit Tumorsurrogat (Abbildung 6.1a).

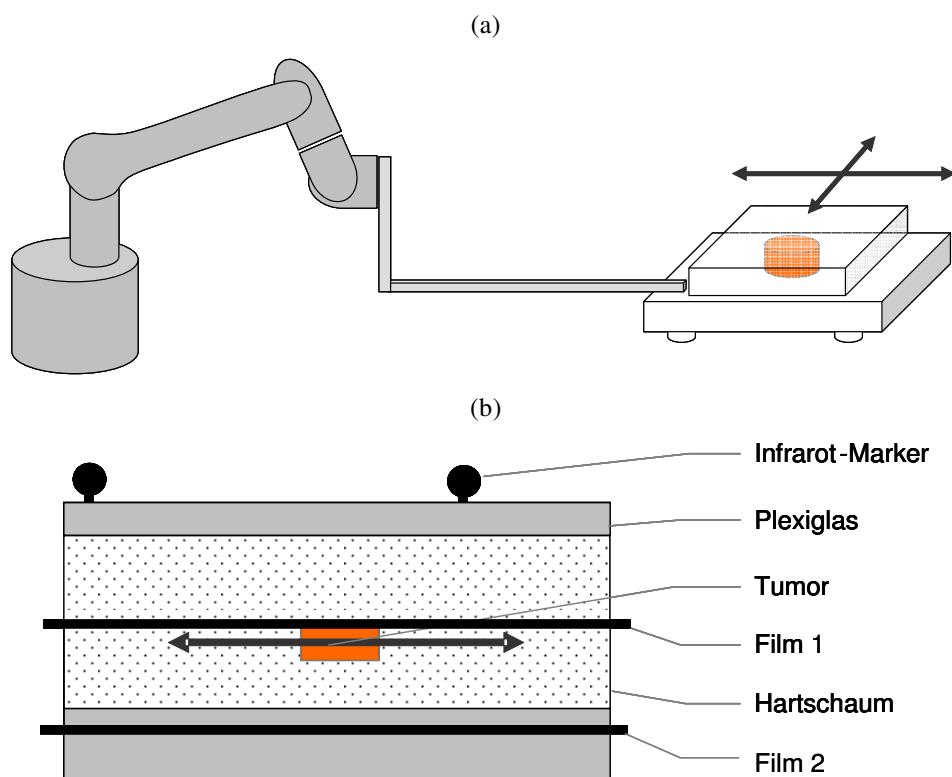


Abbildung 6.1 (a) Bewegungsphantom mit Roboter und (b) der detaillierte Phantomaufbau.

Der Roboterarm erlaubt eine maximal zulässige Belastung von 1,5 kg, wenn der Roboterarm das Gewicht vollständig tragen und dreidimensional bewegen soll. Der Phantomaufbau ist auf dem Behandlungstisch abgestützt und damit auf eine zweidimensionale Bewegung beschränkt, damit die Maximallast des Roboterarmes nicht überschritten wird.

Das Phantom ist schichtweise aus zwei Materialien zusammengesetzt, um das Lungengewebe und den soliden Tumor zu modellieren. Das Plexiglas (Dichte 1,19 g/cm³) bildet den Tumor und die Thoraxwand nach. Der Hartschaum (Necuron, Dichte 0,3 g/cm³) stellt das Lungengewebe dar. Das Tumor-Surrogat ist als Zylinder (Ø 30 mm) gefertigt und in das Hartschaum-Material eingebettet. Um das Phantom zu positionieren und die Phantombewegung zu überwachen, sind IR-Marker an der Phantomoberfläche angebracht.

6.1.2 Variation Bewegungsparameter

Regelmäßige Bewegungsmuster

Es wurden 10 regelmäßige Bewegungstrajektorien generiert - bestehend aus folgenden Sinus- und Cosinus²ⁿ-Funktionen:

$$x_{\sin}(t) = \frac{A}{2} \cdot \sin\left(\frac{\pi \cdot t}{T_{CYCLE}}\right) \quad 6.1$$

$$x_{\cos}(t) = A \cdot \cos^{2n}\left(\frac{\pi \cdot t}{T_{CYCLE}}\right) \quad 6.2$$

Als Amplitude (A) wird die absolute Positionsänderung (Peak-to-Peak Amplitude) innerhalb eines Atemzyklus definiert. Beide Funktionen wurden mit jeweils 5 Bewegungsamplituden skaliert: 4, 8, 16, 24 und 30 mm mit einer Zyklusdauer T_{CYCLE} von 4 s. So wurden sowohl die Amplitude als auch die Form variiert. Die Sinus-Funktion lieferte als symmetrische Funktion eine symmetrische PDF (Abbildung 6.2). Die Cosinus²ⁿ-Funktion hingegen wurde durch den Formfaktor ($n = 3$) so verändert, dass sich der Tumor länger in der Expirationsphase aufhielt als in der Inspirationsphase. Die Cosinus²ⁿ-Trajektorien lieferten asymmetrische PDFs, wie dies auch bei Patienten beobachtet wird.

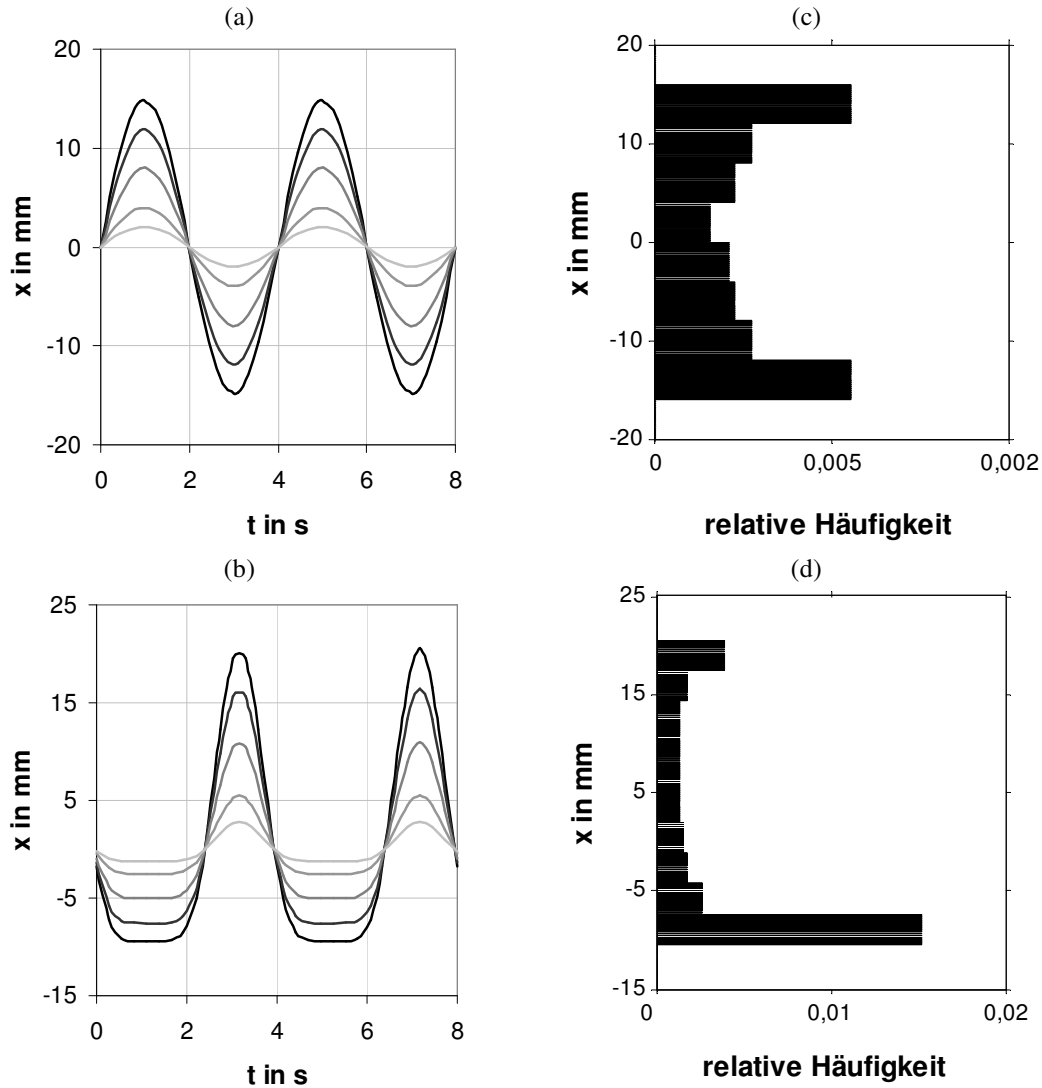


Abbildung 6.2 (a) Symmetrische und (b) asymmetrische Trajektorien und (c, d) zugehörige PDFs. Die Tumormposition ist jeweils auf der Ordinate dargestellt.

Unregelmäßige Bewegungsmuster

Die unregelmäßigen Trajektorien basieren auf den Daten von Patienten mit pulmonalen Läsionen, deren Bewegung bereits in Abschnitt 4.2.2 erfasst und analysiert wurde. Diese Bewegungsmuster wurden in Kapitel 5 anschließend als Datengrundlage für die Dosisakkumulation genutzt. Insgesamt wurden 5 Patiententrajektorien ausgewählt, um die Auswirkung von klinisch erfassten Bewegungen zu untersuchen (Abbildung 6.3).

Um eine langsame Variation der Tumormittelposition zu simulieren, wurde eine Sinus-Schwingung unterschiedlich stark moduliert (Gl. 6.3).

$$x_{mod}(t) = \frac{A_1}{2} \cdot \sin\left(\frac{\pi \cdot t}{T_{CYCLE1}}\right) + \frac{A_2}{2} \cdot \sin\left(\frac{\pi \cdot t}{T_{CYCLE2}}\right) \quad 6.3$$

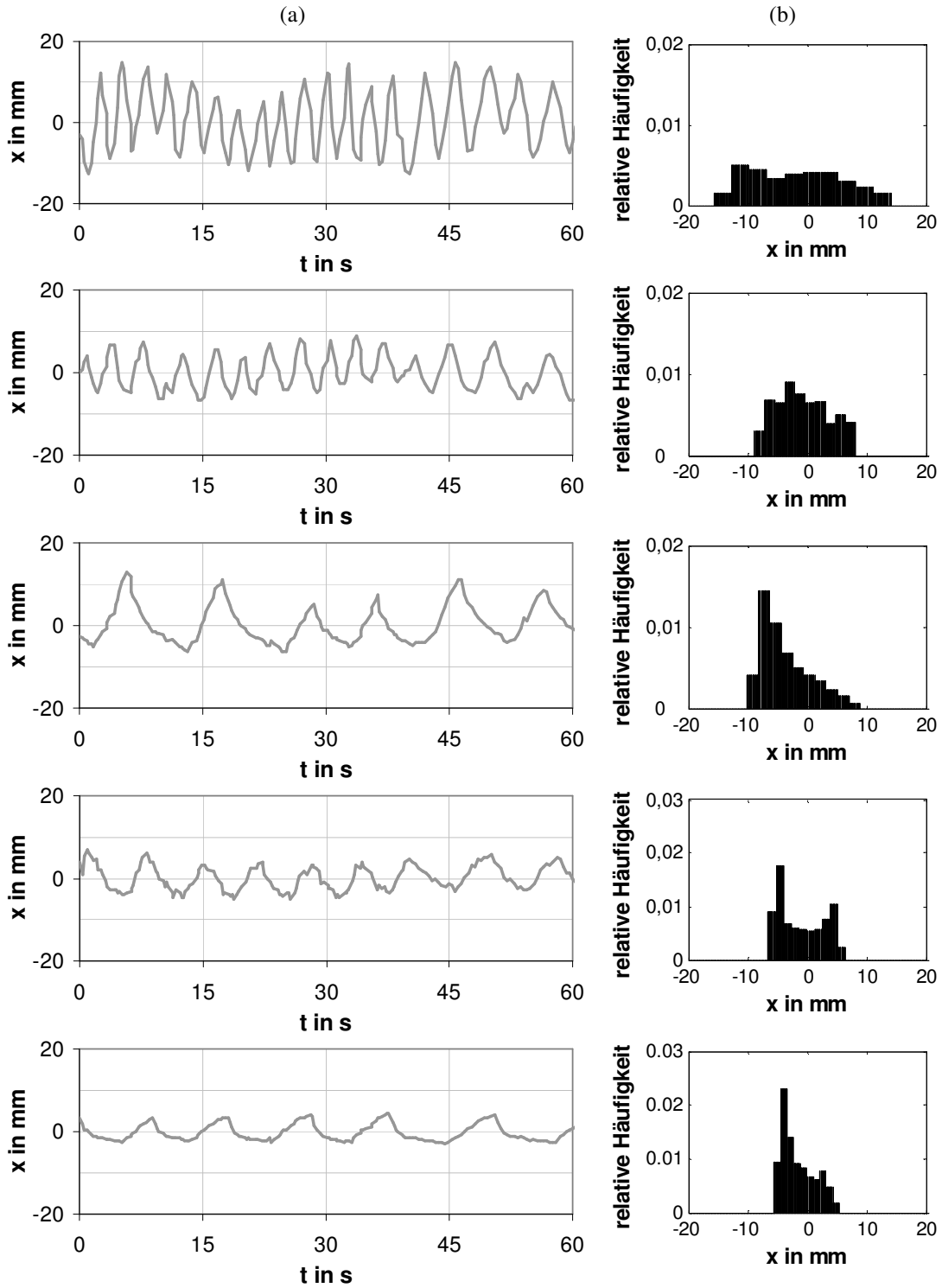


Abbildung 6.3 (a) Fünf unregelmäßige Trajektorien aus klinischen Tumorbewegungen und (b) zugehörige PDFs

Die schnellere Schwingung mit einer Zyklusdauer T_{CYCLE1} von 4 s und einer Amplitude A_1 von 24 mm stellt die atembedingte Bewegung dar. Diese Atembewegung wurde mit einer langsameren Schwingung ($A_2 = 10$ mm) überlagert. Die Zyklusdauer wurde für die

6.1 Methodische Vorüberlegungen

drei künstlich erzeugten Trajektorien variiert: T_{CYCLE} 60 s, 120 s und 240 s (Abbildung 6.4).

In Tabelle 6.1 sind sowohl die regelmäßigen als auch die unregelmäßigen Bewegungsmuster aufgelistet, die für die Ansteuerung des Bewegungsphantoms verwendet wurden. Die Bewegungsmuster wurden durch ihre maximale Bewegungsamplitude (A_{Max}) und die Standardabweichung (STD_{PDF}) charakterisiert.

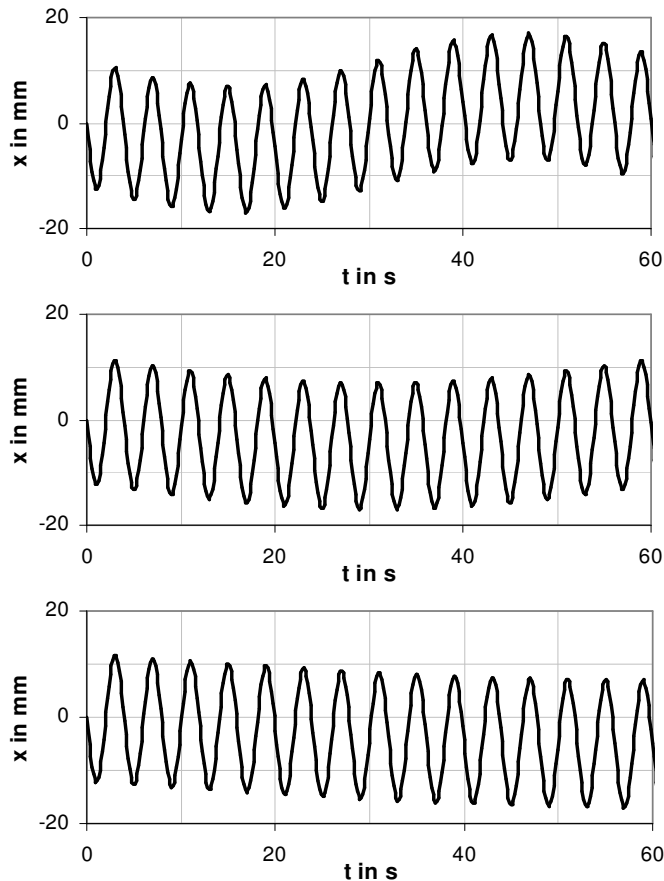


Abbildung 6.4
Unterschiedlich modulierte Sinus-Trajektorien für die Simulation langsamer Tumor-Baseline-Drifts.

Tabelle 6.1 Übersicht der verwendeten Bewegungsmuster

	Anzahl	A_{Max} in mm	STD_{PDF} in mm	T_{CYCLE} in s
Sinus	5	3 - 28	1 - 10	4
Cosinus²ⁿ	5	3 - 28	1 - 10	4
Patienten	5	8 – 25,8	2,1 – 6,6	1,5 – 7,1
Modul. Sinus	3	27,3 - 34	8,6 – 9,2	4

6.1.3 4D CT-Bildgebung

Analog zum klinischen Arbeitsablauf wurde die Phantomgeometrie und die Bewegung im 4D CT erfasst. Der Vorteil eines robotergesteuerten Bewegungsphantoms liegt darin, dass es mit beliebigen Trajektorien angesteuert werden kann. Abbildung 6.5 zeigt den Phantomaufbau, wie er für die Bewegungserfassung im 4D CT verwendet wurde. Mit dem Phantom im 4D CT wurde untersucht, wie gut die Bewegungen für regel- und unregelmäßige Tumortrajektorien mit der Bildgebung erfasst werden können.

Während der 4D CT-Bildgebung werden gleichzeitig CT-Projektionen und das Atemsignal für die spätere Bildrekonstruktion aufgenommen (Pitchfaktor 0,1). Als Atemsignale wurden das IR-Signal und das Drucksignal simultan erfasst. Die Erfassung des Drucksignals erfolgte mit einem Drucksensor in einem Gurt, der am Roboterarm befestigt wurde. Für die optische Überwachung mittels IR sind auf dem Phantomkörper drei IR-Marker angebracht, deren Position mit einer Stereokamera überwacht wurde (Richter *et al.*, 2006). Für die eigentliche Rekonstruktion der 4D CT-Daten wurde das IR-Signal verwendet, weil dieses die Phantombewegung genauer abbildet als das Drucksignal. Beispielsweise kann die Druckkurve deformiert sein gegenüber der tatsächlichen Tumorbewegung. Für die Bewegung der starren Phantomgeometrie ist keine Deformation sondern nur eine Translation zu erwarten, und damit bildet das IR-Signal die Bewegung komplett ab.



Abbildung 6.5 Robotergesteuertes Bewegungsphantom im 4D CT.

In Abbildung 6.6 ist die Phantomgeometrie in 3 Ansichten des CT-Datensatzes dargestellt. Das IR-Triggersignal wurde basierend auf den lokalen Amplituden in die Atemphasen aufgeteilt und die Triggerpunkte für die Bildrekonstruktion gesetzt. Insgesamt wurde das 4D CT in 8 Studien aufgeteilt (Auflösung $0,73 \times 0,73 \times 1,5$ mm). Jede Studie repräsentiert eine Atemphase. Die amplituden-basierte Rekonstruktion berücksichtigt nicht die Aufenthaltsdauer des Tumors in jeder Atemphase. Aus diesem Grund wurde in einem externen Programm die Dauer jeder Atemphase über die Zeitskala im Atemsignal bestimmt und als Wichtungsfaktor für die spätere Dosisakkumulation berücksichtigt (Wilbert *et al.*, 2007).

Die 4D CT-Bilddaten wurden nach der Rekonstruktion in jeder Bewegungsphase in den soliden Tumor und das lungen-äquivalente Gewebe segmentiert. Aus der Änderung der Organmodelle zwischen den Bewegungsphasen wurde die Deformationsmatrix bestimmt.

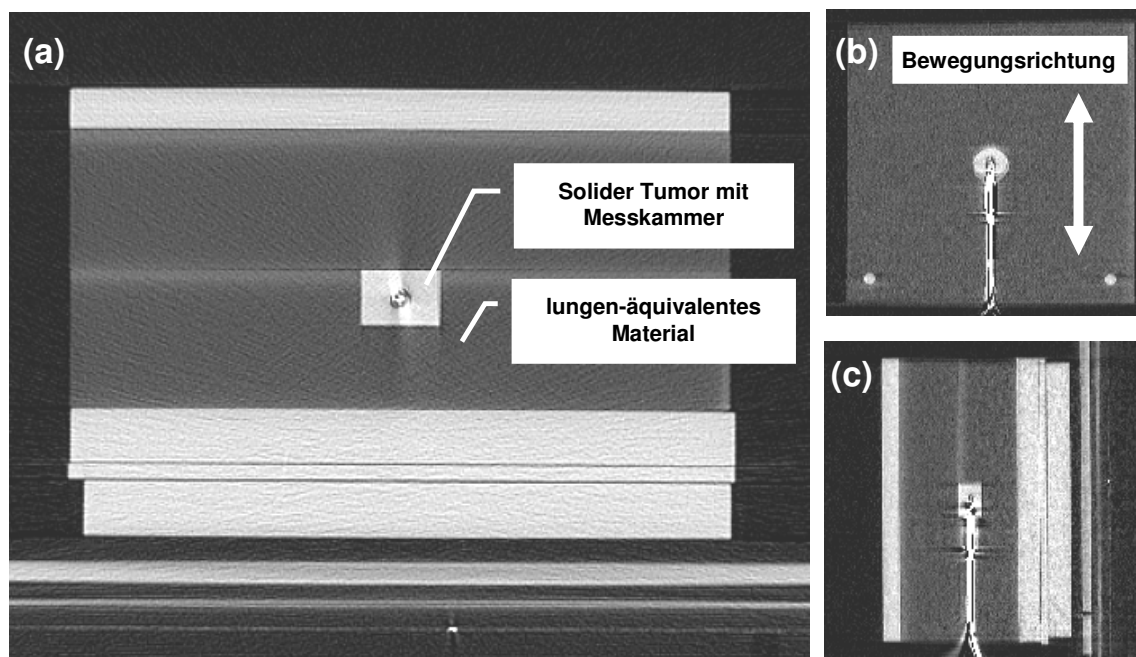


Abbildung 6.6 Inhomogenes Bewegungsphantom in (a) axialer, (b) coronaler und (c) sagittaler Ansicht im CT-Datensatz.

6.1.4 Dosisberechnung und Dosismessung

Die akkumulierte Dosis wurde vor der Phantombestrahlung mit zwei Methoden rechnerisch und anschließend dosimetrisch bestimmt. In Tabelle 6.2 sind die verwendeten Verfahren zur Dosismessung und -berechnung aufgeführt.

Tabelle 6.2 Übersicht der Verfahren zur Dosisberechnung und –messung

Dosisberechnung	Dosismessung
<ul style="list-style-type: none"> Modellbasierte Dosisakkumulation Voxelbasierte Dosisakkumulation 	<ul style="list-style-type: none"> Ionisationskammer im Tumor-Surrogat Filmdosimetrie in 2 Ebenen

Dosisberechnung

Die dosimetrische Auswirkung der Phantombewegung auf die akkumulierte Dosis wurde mit einer einfachen Bestrahlungstechnik berechnet (siehe Abbildung 6.7). Ein Stehfeld (Einstrahlrichtung 0° , Energie 6 MV) wurde mit dem Zielpunkt mittig im Tumor platziert. Die Feldform wurde mit dem MLC konformal an den Tumor angepasst, sodass 95 % des soliden Tumolvolumens mit der 100 %-Isodose umschlossen wurde und die Isozentrumsdosis 125 % entsprach (Dosis-Inhomogenität P125).

Die Berechnung der akkumulierten Dosis erfolgte mit der modell- und der voxelbasierten Methode. Die Methoden unterscheiden sich darin, wie die Aufenthaltsdauer des Tumors verarbeitet wird. Für den modellbasierten Ansatz wird die akkumulierte Dosis aus der Faltung des statischen Dosisprofils und dem Bewegungsmuster (PDF) bestimmt. Die PDF stellt die Häufigkeitsverteilung über den Ortsbereich $x(t)$ dar.

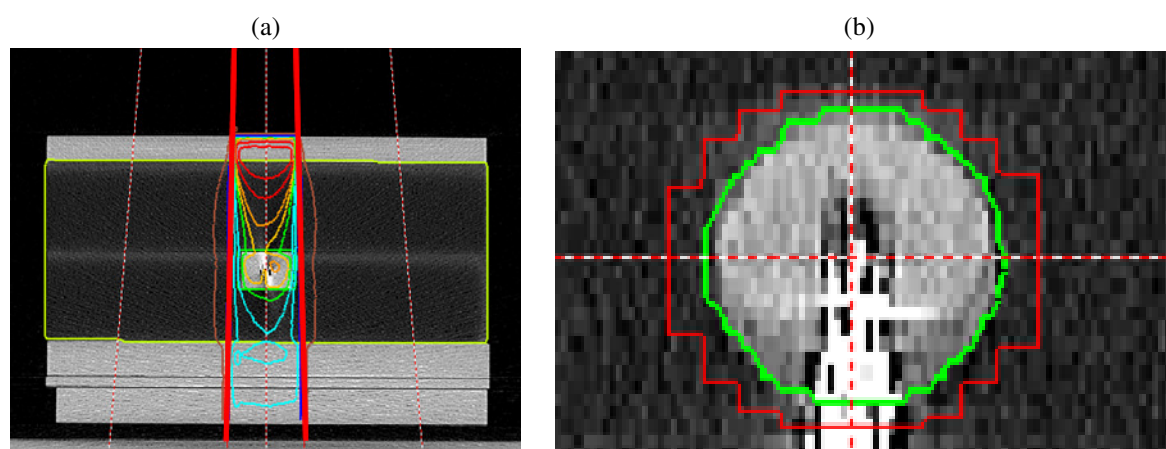


Abbildung 6.7 (a) Bestrahlungstechnik mit Einstrahlrichtung und (b) konformale Feldform.

Die voxelbasierte Methode arbeitet hingegen mit der zeitlichen Wichtung der einzelnen Phasen aus dem 4D CT. Es wird eine Häufigkeitsverteilung der einzelnen Atemphasen über die Zeitachse erstellt. Dieser Unterschied wird v. a. für unregelmäßige Trajektorien mit schwankender Amplitude deutlich. Im Folgenden soll u. a. untersucht werden, inwiefern sich dieser Unterschied der Bewegungserfassung auf die akkumulierte Dosis bei unregelmäßiger Phantombewegung auswirkt.

Kompensationsstrategien

Um den bewegungsbedingten Dosisverlust zu kompensieren wurden zwei Strategien miteinander verglichen. Beide basieren auf zusätzlichen Sicherheitssäumen, die zu einer Feldvergrößerung in Bewegungsrichtung führen. Das ITV Konzept ist streng geometrisch orientiert. Der Sicherheitssaum ergibt sich aus der maximalen Bewegungsamplitude. Das OPT Konzept bestimmt den optimalen Sicherheitssaum mit Hilfe der akkumulierten Dosisverteilung. Der Sicherheitssaum wird nur so groß gewählt, dass der bewegungsbedingte Dosisverlust ausgeglichen ist. Diese beiden Kompensationsstrategien wurden bereits in Kapitel 5.3.2 für Patientendaten miteinander verglichen. Hier soll nun der Vergleich der beiden Konzepte mit den Daten des Bewegungsphantoms erweitert werden. Der Vorteil der Phantomstudie liegt in den reproduzierbaren Bewegungen. Es können einzelne Bewegungsparametern unabhängig voneinander variiert werden, z.B. das gleiche Bewegungsmuster mit unterschiedlichen Amplituden.

Dosismessung

Für die Dosismessung während der Phantombestrahlung wurden 2 Messverfahren in unterschiedlichen Messtiefen verwendet (siehe Tabelle 6.2). Die zentrale Dosis im Tumor-Surrogat wurde mit einer Ionisationskammer (Modell 31010, PTW, Freiburg) mit kleinem Messvolumen ($0,125\text{cm}^3$) erfasst. Die planare Dosismessung wurde mit Filmen (Kodak EDR2, Eastman Kodak Company, Rochester, USA) durchgeführt. Die Filme wurden direkt vor der Phantombestrahlung kalibriert, indem ein Film der Charge mit einer definierten Feldanordnung im Plattenphantom bestrahlt wurde. Mit der resultierenden Dosis-Schwärzungskurve kann die Filmschwärzung einem definierten Dosiswert zugeordnet werden.

Das Phantom wurde insgesamt mit 18 unterschiedlichen Trajektorien angesteuert. Es erfolgte die Dosisberechnung für jede einzelne Trajektorie mit jeweils 4 Szenarien

(Tabelle 6.3). Die Dosismessung für den statischen Fall (Szenario I) wurde insgesamt nur einmal durchgeführt und für alle dynamischen Messungen als Referenz verwendet. Die Dosisreduktion aufgrund von Bewegung wurde im Tumorrandgebiet und im Zentralbereich ausgewertet. Die Dosisänderung ergibt sich aus der Differenz der statischen Dosis D_0 (Szenario I) und der akkumulierten Dosis D_{acc} (mit Berücksichtigung der Bewegung, Szenarien II-IV).

Um die Dosis im Herdrandbereich zu bestimmen wurden die Dosisgrößen D99 und D95 bestimmt, mit denen 99 % oder 95 % des Zielvolumens umschlossen werden. Die Dosis im zentralen Tumorbereich wurde mit der mittleren, zentralen und maximalen Dosis (D_{Mean} , D_{IK} und D_{Max}) beschrieben. Die zentrale Dosis wurde in einem kleinen Messvolumen (Länge 7 mm, Durchmesser 5 mm) bestimmt, um eine Vergleichsgröße für die Kammermessung im Tumor zu erhalten.

Tabelle 6.3 Übersicht der Szenarien

Szenario	Feldgeometrie	Phantombewegung
I	ohne Margin	statisch
II	ohne Margin	dynamisch
III	mit Margin (ITV Konzept)	dynamisch
IV	mit Margin (OPT Konzept)	dynamisch

6.2 Ergebnisse der Bewegungsphantomstudie

6.2.1 Bewegungserfassung

Für alle 18 Trajektorien konnte die Bildgebung im 4D CT durchgeführt werden. Für die regelmäßigen Trajektorien wurde die Genauigkeit der rekonstruierten Tumorpositionen evaluiert. Die Abweichung der rekonstruierten Tumorposition im 4D CT von der berechneten Sollposition beträgt im Mittel $1,7 \text{ mm} \pm 1,4 \text{ mm}$. Die Auflösung des Bilddatensatzes in Bewegungsrichtung beträgt $1,5 \text{ mm}$ und limitiert damit die Genauigkeit der Positionsbestimmung. Für sehr kleine Bewegungen ($A_{\text{Max}} = 2,8 \text{ mm}$) konnten deshalb die 8 Tumorpositionen im 4D CT nicht aussagekräftig

überprüft werden. In Abbildung 6.8 sind eine Extremposition und der Bewegungsbereich (das ITV) des Tumorsurrogats dargestellt. Die mittlere Position liegt bei einer sinusförmigen Bewegung im geometrischen Schwerpunkt des ITVs, das alle Tumorpositionen beinhaltet. Für die asymmetrischen Cosinus²ⁿ-Trajektorien ist der Bewegungsschwerpunkt vom geometrischen Zentrum des ITVs verlagert.

Für unregelmäßige Trajektorien ist in der Regel eine Variation der Amplitude zu erkennen (Abbildung 6.9). In diesem Beispiel ist die Phantombewegung während der 4D CT-Bildgebung des Tumors geringer als die maximale Bewegungsamplitude über die gesamte Trajektorie. Der farbig unterlegte Bereich stellt das Zeitintervall der Bildgebung dar, währenddessen der Tumor von dem CT-Fächerstrahl erfasst wurde. Für das illustrierte Beispiel ist die Tumorbewegung in dem Zeitintervall ($\sim 10 \text{ s}$) also nicht repräsentativ für das gesamte Bewegungsmuster (50 s).

Ein Vergleich der Bewegungsamplituden aus der 4D CT-Bildgebung und der optischen Überwachung mittels IR-Marker ist in Abbildung 6.10 dargestellt. Die Bewegung im 4D CT ist als Funktion der maximalen und mittleren IR-Amplitude aufgetragen. Die 4D CT-Amplitude weicht im Mittel um $6,1 \text{ mm} \pm 3,7 \text{ mm}$ von der maximalen IR-Amplitude ab. Die Differenz zwischen 4D CT-Amplitude und mittlerer IR-Amplitude

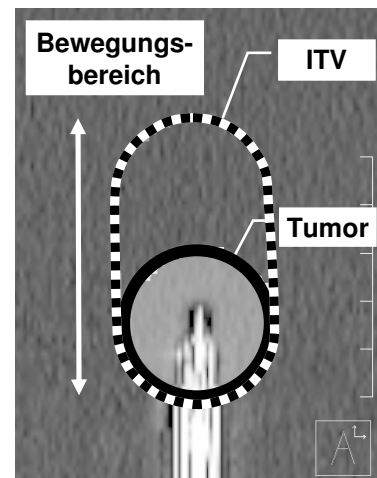


Abbildung 6.8
Bewegungsbereich des Tumorsurrogats (Amplitude 28 mm).

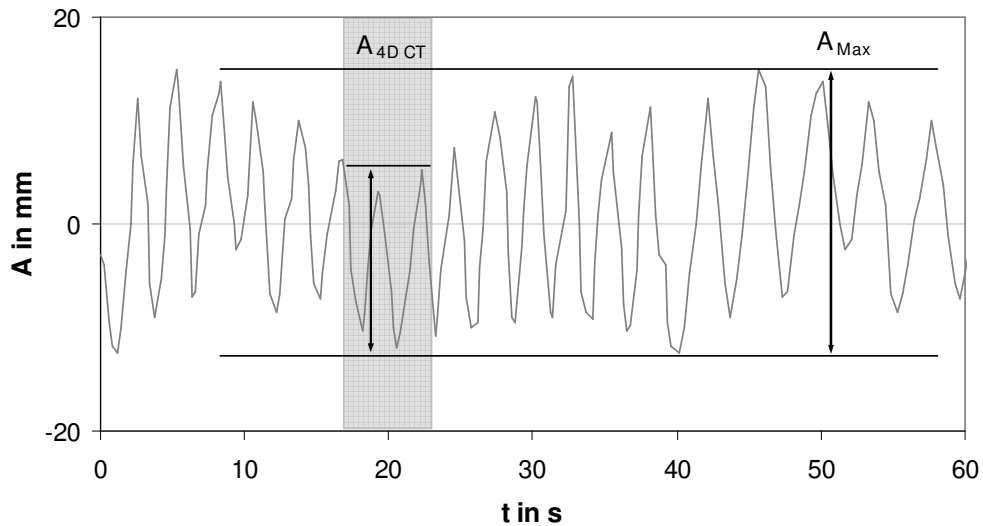


Abbildung 6.9 Unregelmäßige Trajektorie mit Variation der Amplitude und Bereich der Erfassung des Tumors im 4D CT.

ist deutlich geringer: $1,2 \text{ mm} \pm 1,1 \text{ mm}$. Es wird deutlich, dass die Amplituden bei regelmäßiger Phantombewegung sehr gut im 4D CT abgebildet werden. Wird das Phantom mit unregelmäßigen Trajektorien angesteuert, ist die vom 4D CT dargestellte Bewegung davon abhängig, wie sich der Tumor bewegt hat, während er vom CT erfasst wurde. Die 4D CT-Amplitude korreliert insgesamt besser mit der mittleren IR-Bewegungsamplitude als mit der maximalen IR-Amplitude ($CC = 0,99$). Diese Unregelmäßigkeiten der Atemamplituden werden häufig bei Patienten beobachtet und führen zu einer Unsicherheit bei der Bewegungserfassung. Dieser Unsicherheitsfaktor wird im Abschnitt 6.2.5 (Abschätzung der Messunsicherheiten) im Zusammenhang mit anderen Unsicherheiten diskutiert.

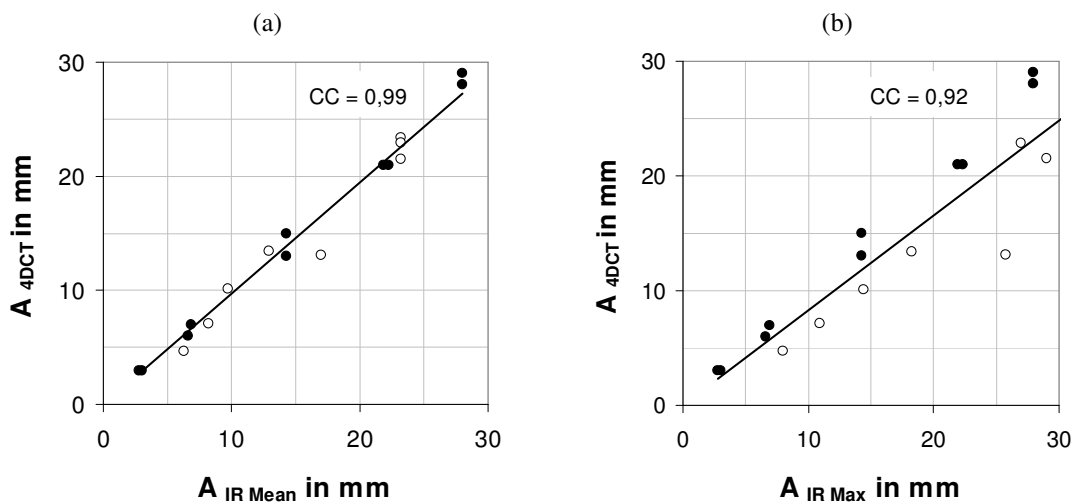


Abbildung 6.10 Vergleich 4D CT-Amplituden mit (a) mittleren und (b) maximalen IR-Amplituden für regelmäßige (●) und unregelmäßige Trajektorien (○).

Einen Sonderfall der Bewegung stellen die modulierten Sinus-Kurven dar. Die vorgegebene mittlere Amplitude der modulierten Sinus-Trajektorien bleibt gleich, aber die mittlere Tumorposition ändert sich über mehrere Atemzyklen hinweg. Die drei modulierten Sinus-Kurven unterscheiden sich darin, wie schnell sich die mittlere Tumorposition ändert ($T_{\text{CYCLE2}} = 60\text{s}, 120\text{s}$ und 240s).

In Tabelle 6.4 sind die Sollwerte durch die Roboteransteuerung und die Istwerte der Amplitude, die mittels IR-System und 4D CT erfasst wurden, gegenübergestellt. Für alle drei modulierten Sinus-Kurven aus Abbildung 6.9 unterschieden sich die im 4D CT erfassten Bewegungsamplituden nur minimal ($A_{4\text{DCT}} = 22 - 23 \text{ mm}$). Mit dem IR-Signal wurden hingegen mittlere Amplituden A_{Mean} von jeweils 23 mm gemessen mit einer Drift der mittleren Tumorposition von jeweils 10, 6 und 4 mm. Das resultierte in einer maximalen Amplitude A_{Max} von 33, 29 und 27 mm. Wie sich dieser Unterschied der erfassten Bewegungsamplituden aus dem 4D CT und dem IR-Signal auf die akkumulierte Dosis auswirkt, wird nachfolgend (Abschnitt 6.2.2 - 6.2.4) untersucht.

Für unregelmäßige Trajektorien entstehen z. T. Formartefakte in den einzelnen Phasen des 4D CTs. In diesem Fall werden CT-Projektionen miteinander rekonstruiert, die aus verschiedenen Atemzyklen mit unterschiedlich großen Bewegungsamplituden stammen und die ursprüngliche Form des zylinderförmigen Tumorsurrogats wird nicht korrekt abgebildet. Eine Ursache dafür ist die Verwendung des lokal-amplituden basierten Sortieralgorithmus, um die Triggerpunkte im Atemsignal zu finden. Eine Alternative ist ein anderer Sortieralgorithmus, der auf der globalen Amplitude basiert. Ein Nachteil des global-amplituden basierten Algorithmus besteht bei stark variierenden Amplituden darin, dass möglicherweise zu wenige CT-Projektionen für die Rekonstruktion der Extremphasen der Atmung zur Verfügung stehen (Guckenberger *et al.*, 2007a).

Tabelle 6.4 Erfasste Bewegungsamplituden der drei modulierten Sinus-Kurven

Trajektorie	ROBOTER					IR		4D CT
	A_1 in mm	A_2 in mm	A_{Max} in mm	$T_{\text{CYCLE 1}}$ in s	$T_{\text{CYCLE 2}}$ in s	A_{Mean} in mm	A_{Max} in mm	$A_{4\text{DCT}}$ in mm
1	24	10	34	4	60	23	33	23
2	24	10	29	4	120	23	29	22
3	24	10	29	4	240	23	27	23

6.2.2 Berechnung der akkumulierten Dosis

Szenario I und II: Ohne Kompensation

Der Einfluss von Tumorbewegung auf die akkumulierte berechnete Dosis konnte für verschiedene Bewegungsmuster und –amplituden untersucht werden. Bei gleich bleibendem Bewegungsmuster wurde die Amplitude in 5 Stufen variiert. Dieses Vorgehen wurde für die regelmäßigen Sinus- und Cosinus²ⁿ-Trajektorien durchgeführt. Es erfolgte ein Vergleich der Dosisprofile aus modell- und voxelbasiertem Ansatz, die im Phantom in der Ebene direkt über dem Tumorsurrogat berechnet wurden (Tiefe 70 mm). Je größer die Bewegungsamplituden sind, umso stärker wird die Dosis in Bewegungsrichtung verschmiert. Der Dosisgradient zwischen Tumor und umliegenden Gewebe wird in der akkumulierten Dosisverteilung in Bewegungsrichtung flacher. In Tabelle 6.5 sind die relative Dosisreduktion für den Tumorrandbereich und die zentralen Bereiche für beide Berechnungsansätze aufgeführt: Mittelwert (MW), Standardabweichung (STD) und Maximumwert der Dosis. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 9.1 ausführlich dargestellt. Für alle Trajektorien mit großen Amplituden wurde eine stärkere Dosisreduktion beobachtet. Die größte Dosisänderung von 48,8 % wurde im Tumorrandbereich (D99 und D95) erfasst. Die Kammerdosis und die maximale Tumordosis (D_{IK} und D_{Max}) reduzierten sich um maximal 15,1 % und 4,1 % und werden weniger stark von der Bewegung beeinflusst, solange die Bewegungsamplitude kleiner ist als die Tumorgöße. Insgesamt zeigt sich eine größere relative Dosisreduktion für den modellbasierten Ansatz.

Abbildung 6.11a zeigt den bewegungsbedingten Dosisverlust für eine Bewegungsamplitude von 28 mm für den modellbasierten Ansatz. Die symmetrische Sinus-

Tabelle 6.5 Dosisänderung im Tumorsurrogat bei Phantombewegung

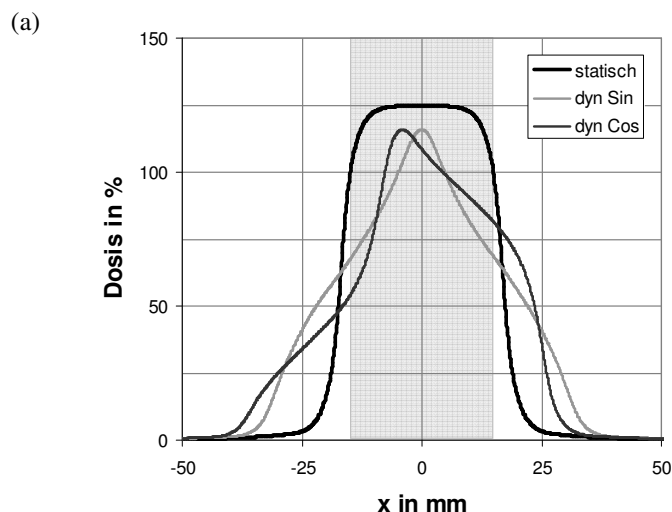
		ΔD_{99} in %	ΔD_{95} in %	ΔD_{Mean} in %	ΔD_{IK} in %	ΔD_{Max} in %
modell basiert	MW \pm STD	-22,9 \pm 11,0	-22,4 \pm 11,5	-10,8 \pm 8,6	-3,8 \pm 4,8	-2,3 \pm 3,1
	<i>Maximum</i>	-48,8	-40,7	-24,8	-14,4	-7,9
voxel basiert	MW \pm STD	-16,2 \pm 10,9	-13,0 \pm 11,8	-5,7 \pm 6,6	-2,0 \pm 4,2	-0,5 \pm 1,6
	<i>Maximum</i>	-33,8	-35,3	-18,2	-15,1	-4,1

Trajektorie mit einer Amplitude von 28 mm führt dabei zu einer Reduktion der Dosis im Tumorrandbereich ($-15 \text{ mm} < x < 15 \text{ mm}$) von 100 % auf 67 %. Die Änderung der D99 beträgt für den modellbasierten Ansatz 3,8 % für die kleinste Bewegungsamplitude mit 3 mm und 48,8 % für eine Bewegung von 28 mm. Die Dosis, die der Tumor im Mittel über die Bewegung akkumuliert, reduziert sich um 0,3 bis 24,8 % im Vergleich zum statischen Phantom. Der Verlauf der akkumulierten Dosis macht deutlich, dass die akkumulierte Dosis neben der Amplitude auch von der Form des Bewegungsmusters beeinflusst wird.

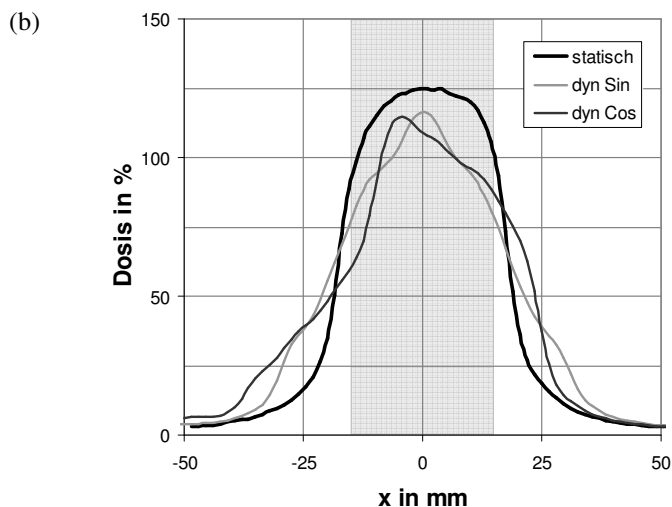
Auch bei Anwendung der voxelbasierten Methode beeinflusst die Symmetrie des Bewegungsmusters die akkumulierte Dosisverteilung. Die symmetrischen Bewegungsmuster glätten die Dosisverteilung gleichmäßig entlang der Bewegungsrichtung (siehe Abbildung 6.11b). Im Ergebnis entsteht eine symmetrische Dosisverteilung.

Abbildung 6.11

(a) Vergleich der Dosisprofile, die mittels modellbasiertem Ansatz berechnet wurden. Die grau schraffierte Fläche beschreibt die Ausdehnung des Tumors.



(b) Vergleich der Dosisprofile, die mittels voxelbasierter Methode berechnet wurden.



Die asymmetrischen Bewegungsmuster führen dazu, dass sich die Dosis im Tumorrandbereich unterschiedlich stark akkumuliert. Die Dosis im Tumorbereich reduzierte sich stärker am Rand, weil der Tumorrandbereich sich öfter aus dem Strahlengang bewegte als der zentrale Bereich. Die größte Dosisänderung zeigt sich somit in der Herdranddosis (D_{99}) und die kleinste Dosisänderung wird im zentralen Tumorbereich beobachtet (D_{Max} und D_{IK}).

Die Ergebnisse der Dosisberechnung zeigen einen Zusammenhang zwischen gesteigerter Bewegung und Dosisreduktion. In Tabelle 6.6 sind für beide Berechnungsmethoden die Korrelationskoeffizienten aufgeführt, um die Abhängigkeiten zwischen den Bewegungsparametern und der Dosisreduktion zu beschreiben. Aus den Trajektorien wurden mittlere und maximale Bewegungsamplitude und die Standardabweichung bestimmt. Insgesamt wurden sehr hohe Korrelationskoeffizienten ($CC = 0,74 - 0,98$) berechnet und alle Bewegungsparameter wirken sich in einem hohen Maße auf die akkumulierten Dosiswerte aus. Die Dosiswerte im Herdrandgebiet (D_{99} , D_{95}) werden stärker von der Bewegung beeinflusst als die zentrale Tumordosis (D_{IK} , D_{Max}). Die kleinsten Korrelationskoeffizienten liefert der Zusammenhang zwischen der maximalen Bewegungsamplitude und der Dosisänderung im Tumorsurrogat. Die Standardabweichung der Amplituden und die mittlere Amplitude beeinflussen die Dosisreduktion stärker als die maximale Amplitude. Der Zusammenhang zwischen Bewegung und dem daraus bedingten Dosisverlust kann demzufolge gut mit der Standardabweichung oder der mittleren Bewegungsamplitude beschrieben werden.

Tabelle 6.6 Korrelation nach Pearson zwischen Bewegungsparametern und Dosisreduktion

		ΔD_{99}	ΔD_{95}	ΔD_{Mean}	ΔD_{IK}	ΔD_{Max}
modell- basiert	A_{Mean}	0,89	0,95	0,96	0,85	0,89
	A_{Max}	0,87	0,89	0,83	0,76	0,75
	STD	0,90	0,96	0,95	0,85	0,87
voxel- basiert	A_{Mean}	0,90	0,95	0,97	0,84	0,83
	A_{Max}	0,80	0,89	0,94	0,86	0,74
	STD	0,90	0,96	0,98	0,84	0,85

Die drei modulierten Sinus-Trajektorien unterscheiden sich in der Änderung der Tumormittelposition bei einer gleich bleibenden Amplitude von 23 mm. Die ersten drei Trajektorien zeigen eine Drift von 10, 6 und 4 mm. Die drei rekonstruierten 4D CT-Studien zeigen eine fast gleiche Bewegungsamplitude von 22 - 23 mm. Damit unterscheidet sich auch die berechnete akkumulierte Dosis im 4D CT nur minimal ($\Delta D_{99} = 3,6 \%$ und $\Delta D_{95} = 4,1\%$) für die drei modulierten Trajektorien, obwohl das Phantom unterschiedlich große Bewegungsbereiche überstrichen hat.

Im Vergleich zu den ersten beiden Trajektorien weist die dritte Trajektorie eine kleinere Drift auf. Dieser Unterschied im Bewegungsbereich und -muster bildet sich in der PDF ab und wirkt sich somit auf die akkumulierte Dosis aus. Für den modellbasierten Ansatz zeigt die dritte modulierte Trajektorie eine geringere Dosisreduktion im zentralen Bereich, was auf den kleineren Bewegungsbereich zurückzuführen ist. Das Bewegungsmuster geht in die beiden Ansätze zur Berechnung der akkumulierten Dosis unterschiedlich ein. Der modellbasierte Ansatz nutzt die PDF als räumliche Häufigkeitsverteilung, die den gesamten Bewegungsbereich abbildet. Der voxelbasierte Ansatz verwendet hingegen die Änderung der Voxelpositionen in den 4D CT-Bilddaten und eine zeitliche Häufigkeitsverteilung der einzelnen Atemphasen. Es ist insbesondere für die modulierten Sinus-Trajektorien zu erwarten, dass sich diese Diskrepanz auch auf die akkumulierte Dosis und die notwendigen Sicherheitssäume auswirkt.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Berechnungsmethoden liegt in der Annahme eines homogen dichten Mediums für den modellbasierten Ansatz. Der Phantomaufbau ist bewusst inhomogen gestaltet, um den Gewebeaufbau in der Lunge zu simulieren. An der Grenzfläche zwischen solidem Tumorsurrogat (Dichte 1 g/cm^3) und Hartschaummaterial ($0,3 \text{ g/cm}^3$) ändert sich die Streuung der Sekundärelektronen. Die Form des Dosisgradienten wird mit der modellbasierten Methode insbesondere im Niedrigdosisbereich nicht korrekt wiedergegeben. Es wurden für den modell- und voxelbasierten Ansatz Penumbra-Werte von 4 mm und 6 mm bestimmt, die gut mit den Angaben aus der Literatur übereinstimmen: Penumbra in Wasser 3-4 mm und im Lungengewebe 6-7 mm (Witte *et al.*, 2004). Für die Kompensation mit zusätzlichen Sicherheitssäumen ist die Profilform im Hochdosisbereich (100-125 %) entscheidend. Im folgenden Abschnitt wird die Größe der Sicherheitssäume als Funktion der

Bewegungsamplitude für beide Berechnungsmethoden ermittelt (analog zur Vorgehensweise in Kapitel 5).

Szenario III und IV: Kompensation mit zusätzlichen Sicherheitssäumen

Es wurde im vorherigen Abschnitt gezeigt, dass durch die Bewegung des Phantoms in der akkumulierten Dosisverteilung ein Dosisverlust im Tumorbereich entsteht. Der Dosisverlust soll nun durch zusätzliche Sicherheitssäume um den soliden Tumor in Bewegungsrichtung kompensiert werden. Für 2 Kompensationsstrategien (ITV und OPT Konzept) wurde die Dosisberechnung durchgeführt und die akkumulierte Dosis in der Filmebene direkt über dem Tumor (Messtiefe 70 mm) miteinander verglichen. Es ergeben sich drei Fragestellungen:

- a) Kann der Dosisverlust mit dem ITV/OPT Konzept kompensiert werden?
- b) Wie groß sind die optimierten Sicherheitssäume für das OPT Konzept?
- c) Wie gut stimmen die Sicherheitssäume aus modell- und voxelbasierter Dosisberechnung für das OPT Konzept überein?

Der Vergleich zwischen dem ITV und OPT Konzept im Hinblick auf die akkumulierte Dosis und die notwendigen Sicherheitssäume wurde bereits in Abschnitt 5.3.2 für eine Patientenpopulation mit pulmonalen Läsionen durchgeführt. Die Berechnung in Kapitel 5.3.2 basierte auf klinisch erfassten 4D CT-Daten. Der Vorteil, den Vergleich von ITV und OPT Konzept mit dem Bewegungsphantom durchzuführen, liegt darin, dass mit dem Phantom in einem bestimmten Rahmen reproduzierbare Bedingungen geschaffen werden konnten. Die Unsicherheiten bei der Bewegungserfassung und Dosisberechnung konnten durch die bekannte Phantomgeometrie und die reproduzierbar ausgeführten Bewegungen besser untersucht werden als für die Patientenpopulation.

Zunächst werden beide Strategien zur Bewegungskompensation miteinander verglichen. In Tabelle 6.7 sind die akkumulierten Dosiswerte für das ITV und OPT Konzept dargestellt. Es wurde die Dosisänderung in Relation zum statischen Fall (Szenario I) berechnet und verglichen. Das Ziel der Kompensation ist, den bewegungsbedingten Dosisverlust auszugleichen. Die akkumulierte Herdranddosis sollte mindestens so groß sein, wie die Herdranddosis im statischen Fall.

Tabelle 6.7 Dosisänderung im Tumor mit Kompensation nach ITV und OPT Konzept

			D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %
voxel basiert	MW ± STD	ITV	10,6 ± 1,3	10,3 ± 1,7	4,6 ± 1,2	2,1 ± 0,9	2,7 ± 0,8
		OPT	-1,2 ± 3,8	0,1 ± 1,6	0,1 ± 3,3	1,1 ± 0,8	1,2 ± 0,8
modell basiert	MW ± STD	ITV	17,5 ± 3,7	12,2 ± 2,4	2,1 ± 0,4	-0,2 ± 0,1	-0,1 ± 0,1
		OPT	0,0 ± 0,0	-1,7 ± 1,6	-1,2 ± 1,0	-0,3 ± 0,2	-0,3 ± 0,2

Die Werte der relativen Dosisänderung sind für das ITV Konzept deutlich höher als für das OPT Konzept. Der Dosisverlust wird damit für das ITV Konzept überkompensiert. Beide Dosisberechnungsmethoden (modell- und voxelbasiert) zeigen, dass im Vergleich zum ITV Konzept kleinere Sicherheitssäume ausreichen, um den bewegungsbedingten Dosisverlust mit dem OPT Konzept zu kompensieren. Die Sicherheitssäume aus dem OPT Konzept wurden mittels Dosisakkumulation bestimmt. Die Sicherheitssäume des ITV Konzeptes ergeben sich aus der Bewegungsamplitude im 4D CT. In der klinischen Routine wird die Bewegungsamplitude für Patienten in der Regel auch in den Bilddaten des 4D CTs bestimmt.

In Abbildung 6.12 ist die Größe des Sicherheitssaumes als Funktion der Bewegungsamplitude grafisch aufgetragen ($CC = 0,91$). Die Sicherheitssäume des modellbasierten Ansatzes sind im Mittel um $1,8 \text{ mm} \pm 1,1 \text{ mm}$ größer als die Sicherheitssäume des voxelbasierten Ansatzes. Der maximale Unterschied im Sicherheitssaum beträgt $3,9 \text{ mm}$. Die zwei Ansätze zur Berechnung der akkumulierten Dosis liefern folgenden funktionalen Zusammenhang zwischen Amplitude und Größe des Sicherheitssaumes:

$$\text{margin} = \frac{0,01}{\text{mm}} \cdot A^2 + 0,09 \cdot A \quad 6.4$$

Die Regressionskurve aus Gleichung 6.4 zeigt eine gute Übereinstimmung mit dem Margin-Rezept aus Abschnitt 5.3.2, dass für die Patientenpopulation mit pulmonalen Läsionen bestimmt wurde, um den atembedingten Dosisverlust zu kompensieren. Der Unterschied zwischen den beiden Margin-Rezepten würde zu einer Differenz von

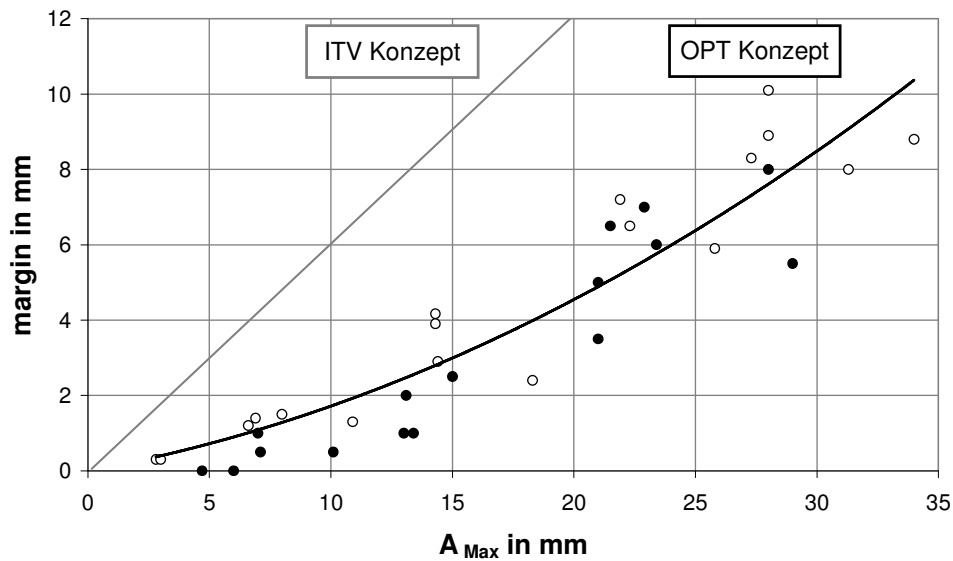


Abbildung 6.12 Größe der Sicherheitssäume für das OPT Konzept nach voxel-basierter Dosisakkumulation (●) und mittels modellbasierter Simulation (○). Zum Vergleich Margins aus dem ITV Konzept.

1,5 mm bei einer maximal zu erwartenden Bewegungsamplitude von 30 mm führen. Das entwickelte Margin-Rezept kann als Ausgangsbasis für die Kompensation des Bewegungsverlusts mittels Sicherheitssäumen verwendet werden. Die akkumulierte Dosis ist u. a. abhängig von der Qualität der 4D CT-Bilddaten und vom implementierten Deformationsalgorithmus. In der vorliegenden Arbeit wurde das Margin-Rezept nur für einen Algorithmus (EBS) zur voxelbasierten Dosisakkumulation evaluiert. Es wird daher eine individuelle Dosisakkumulation und dosimetrische Verifikation für jeden klinischen Fall empfohlen.

Die kleineren Sicherheitssäume des OPT Konzepts führen zu einem kleineren bestrahlten Volumen. Der Wechsel vom ITV zum OPT Konzept führt im Mittel zu einer Reduktion des Zielvolumens von 5 cm³ (siehe Abbildung 6.13).

Es wurde bereits im Abschnitt 6.2.1 bei der Bewegungserfassung für unregelmäßige Trajektorien festgestellt, dass die maximale Amplitude mittels der Bildgebung im 4D CT nicht genau wiedergegeben wird. Die im 4D CT erfasste Amplitude korreliert besser mit der mittleren Amplitude. Insgesamt zeigt der modellbasierte Ansatz für alle Trajektorien, regelmäßige und unregelmäßige, eine größere relative Änderung der Dosis als der voxelbasierte Ansatz. Damit ergeben sich für den modellbasierten Ansatz auch größere Sicherheitssäume für alle Trajektorien. Wurden die Sicherheitssäume für unregelmäßige Trajektorien mit denen für regelmäßige Trajektorien verglichen, so konnte kein deutlicher Unterschied beobachtet werden.

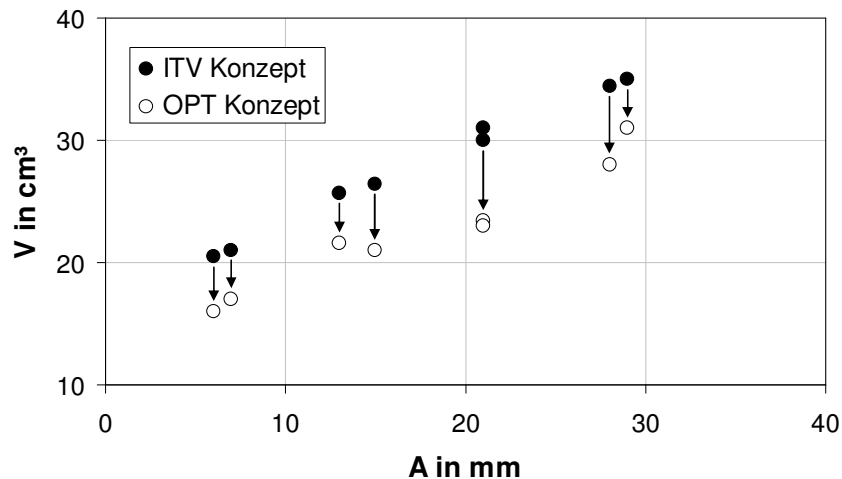


Abbildung 6.13 Reduktion im bestrahlten Volumen zwischen ITV und OPT Konzept

6.2.3 Messung der akkumulierten Dosis

Für 18 unterschiedliche Trajektorien wurde die Phantomgeometrie bestrahlt und die Dosis für die 4 Szenarien gemessen (siehe auch Tabelle 6.3). Als Referenz für die Bestimmung der relativen Dosisänderung wurde Szenario I festgelegt ($\Delta D = D_0 - D_{acc}$). Die Dosis wurde in drei Ebenen des Phantoms gemessen. Die einzelne Ionisationskammer hat die Dosis in der Mitte des Tumorsurrogats (Messtiefe 80 mm) erfasst. Mit jeweils einem Film wurde die Dosis in der Ebene direkt über dem Tumor und in der untersten Phantomschicht gemessen (Messtiefe 70 mm und 120 mm).

Szenario I und II: Ohne Kompensation

Die Dosisreduktion aufgrund von Bewegung wurde im Tumorrandgebiet (D_{99} und D_{95}) und im Zentralbereich (D_{Mean} , D_{IK} und D_{Max}) ausgewertet. Die bewegungsbedingte Dosisreduktion, die im Zentralstrahlbereich mit zwei Messverfahren gemessen wurde, ist in Tabelle 6.8 zusammengefasst.

Die zentrale Dosis (D_{IK}) im Tumorsurrogat reduzierte sich im Mittel um $1,7 \% \pm 2,6 \%$ und maximal um $7,1 \%$. Es ergeben sich Ungenauigkeiten bei der Kammermessung, weil sich die Kammer nicht immer im homogenen Dosisbereich befunden hat. Bei einer Tumorgöße von 30 mm und einem statischen Dosisprofil ohne zusätzliche Sicherheitsräume beträgt der homogene Dosisbereich (Dosisplateau) im Tumor 20 mm. Bei Be-

Tabelle 6.8 Relative Dosisreduktion Szenario II

	Relative Dosisreduktion	ΔD_{IK} in %
Ionisationskammer	<i>Maximum</i>	-7,1
	MW \pm STD	-1,7 \pm 2,6
Film 1 Tiefe 70 mm	<i>Maximum</i>	-3,8
	MW \pm STD	-1,4 \pm 1,3
Film 2 Tiefe 120 mm	<i>Maximum</i>	-5,1
	MW \pm STD	-3,2 \pm 1,7

wegungsamplituden größer als 20 mm erfolgte die Messung teilweise im Dosisgradient. Damit wurden die optimalen Messbedingungen für die Dosimetrie mittels Ionisationskammern nicht für alle Bewegungsszenarien erfüllt.

Die Vorteile der Filmdosimetrie liegen in der höheren örtlichen Auflösung im Vergleich zu der Kammermessung. Die Filmdosimetrie (Relativdosimetrie) wird in Kombination mit der Kammermessung (Absolutdosimetrie) eingesetzt, um komplexe Bestrahlungspläne zu verifizieren bevor diese am Patient appliziert werden. Mit der Filmdosimetrie wurde die akkumulierte Dosis in 2 Ebenen (Messtiefe 70 und 120 mm) gemessen. Der Film direkt über dem Tumorsurrogat lieferte für alle Szenarien und Trajektorien ein stetiges Dosisprofil in Bewegungsrichtung. Diese Filmebene wurde für den Vergleich von Dosisprofilen aus Messung und Berechnung weiterverwendet. Für den unteren Film in Messtiefe 120 mm hingegen wurde ein abgeflachtes unstetiges Profil in dem Bereich beobachtet, in den sich die Tumorkontur projizierte. Eine Ursache für die veränderte Profilform ist die höhere Dichte des Tumorsurrogats. Durch die höhere Dichte wird mehr Energie im Tumor absorbiert und der Film in diesem Bereich entsprechend schwächer exponiert. Die zweite Ursache für das unstetige Dosisprofil in der unteren Filmebene stellt die Ionisationskammer im Tumor dar. Passiert die Strahlung das dichtere Tumorgewebe und das Kammermaterial, wird zusätzlich Energie absorbiert. Die untere Filmebene eignet sich aus eben genannten Gründen nicht, um den Verlauf und die Form der Dosisprofile in dieser Messtiefe miteinander zu vergleichen. In der unteren Filmebene wurde als einziger Parameter die zentrale Dosis erfasst, um diesen Wert mit der zentralen Dosis in den anderen Messtiefen vergleichen zu können.

Die Absolutwerte der zentralen Dosis unterscheiden sich – bedingt durch die zwei Messtiefen (Tiefendosisverlauf) – im Mittel um $11,3 \% \pm 1,3 \%$. Die Zentralstrahldosis wird zwischen 70 und 120 mm im Mittel um 11 % geschwächt. In der tumornahen Filmebene ergibt sich für Szenario I und II eine Dosisänderung im zentralen Bereich von $-1,4 \% \pm 1,3 \%$, maximal -3,8 %. Die Auswertung der unteren Filmebene liefert eine größere Dosisreduktion bei Bewegung von $-3,2 \% \pm 1,7 \%$, maximal -5,1 %.

In Abbildung 6.14 ist die akkumulierte Dosisverteilung für unterschiedliche Bewegungstrajektorien für die Filmebene in Tiefe 70 mm dargestellt. Die Amplitude für die Sinus- und Cosinus²ⁿ-Trajektorie betrug jeweils 28 mm. Die Tumorranddosis reduziert sich für die Sinus- und Cosinus²ⁿ-Trajektorie im Vergleich zum statischen Fall um 24 % und 26 %. Wird das Bewegungsphantom mit Sinus- und Cosinus²ⁿ-Trajektorien mit der gleichen Bewegungsamplitude von 28 mm angesteuert, so ergeben sich trotzdem unterschiedlich akkumulierte Dosisverteilungen. Die Sinus-Trajektorie führt zu einer symmetrischen Verschmierung der Dosis in der Filmauswertung. Die Gradienten des ursprünglichen Dosisprofils wurden in Bewegungsrichtung geglättet. Speziell im Tumorrandbereich hat sich die D99 im Mittel für alle Trajektorien um $14,1 \% \pm 10 \%$ reduziert. Die D95 zeigt eine ähnliche relative Dosisreduktion von $13,4 \% \pm 10,2 \%$. Die Übereinstimmung der gemessenen Dosisprofile mit den Dosisberechnungen wird im nachfolgenden Kapitel näher untersucht.

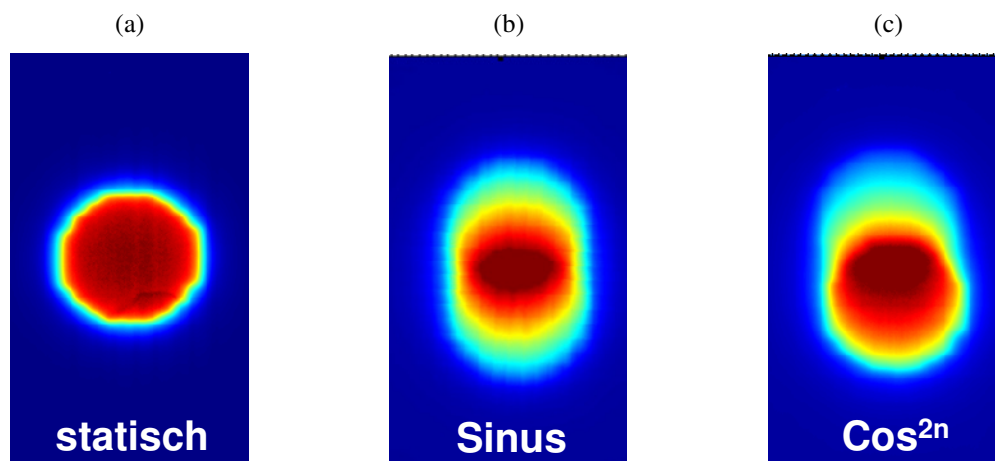


Abbildung 6.14 Filmexposition für (a) das statische und (b) das symmetrisch sowie (c) asymmetrisch bewegte Phantom.

Szenario III und IV: Kompensation mit zusätzlichen Sicherheitssäumen

Die Kompensation des bewegungsbedingten Dosisverlusts wurde für zwei Konzepte miteinander verglichen: ITV und OPT Konzept. Das Bestrahlungsfeld aus Szenario I und II wurde mit Sicherheitssäumen erweitert, um den Dosisverlust auszugleichen.

Im Szenario III wird der gesamte Bewegungsbereich mit zusätzlichen Sicherheitssäumen ausgeglichen (ITV Konzept). Im Vergleich zum statischen Fall ist die Filmdosis im Tumorrandbereich (D99, D95) um 14,6 % und 9,4 % erhöht. Mit dem ITV Konzept wird der Dosisverlust besonders am Tumorrand überkompensiert. Im zentralen Bereich wird der Dosisverlust mit dem ITV gut ausgeglichen. Die mittlere Differenz der zentralen Dosis aus Szenario I und III liegt bei ~1 %.

Für Szenario IV wurde die Feldgeometrie mit den optimierten Sicherheitssäumen verwendet, die in Abschnitt 6.2.2 mit der voxelbasierten Dosisakkumulation berechnet wurden. Wie im Abschnitt der Dosisberechnung bereits erwähnt, wurden für das OPT Konzept im Vergleich zum ITV Konzept kleinere Sicherheitssäume bestimmt, um den Dosisverlust in der akkumulierten Dosisverteilung ausgleichen zu können. Die Tumorranddosis (D99) ist um 4,9 % erhöht. Die D95 ist im Vergleich zum statischen Fall um 2,3 % größer. Die zentrale Dosis unterscheidet sich nur um 1 %. Die Auswertung der Filmmessung zeigt, dass das OPT Konzept ausreicht, um den Dosisverlust im Tumorsurrogat zu kompensieren.

6.2.4 Vergleich Dosisberechnung und -messung

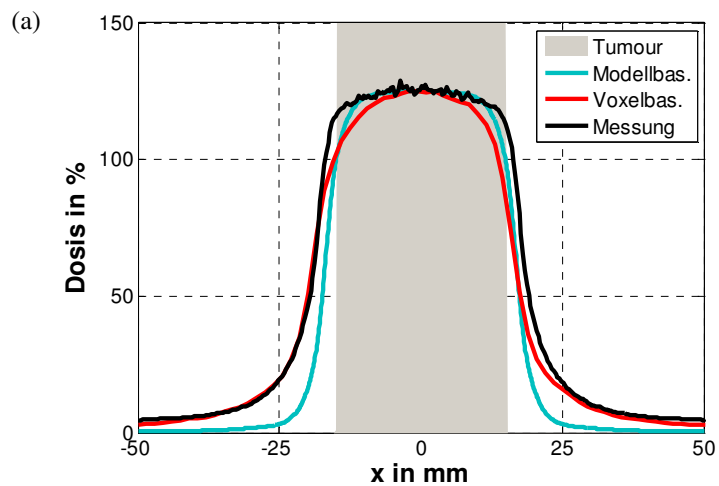
Der Schwerpunkt des experimentellen Aufbaus liegt in der Überprüfung von Dosismessung und –berechnung. Welches Berechnungsverfahren stimmt mit der Dosismessung besser überein? Die zentrale Dosis und die Form der Dosisprofile wurden für die 4 Szenarien miteinander verglichen und die Abweichung der Dosisprofile zueinander bestimmt. Zusätzlich wurde die akkumulierte Dosis im Tumorsurrogat miteinander verglichen. Die vollständige Übersicht der Dosiswerte für alle Szenarien und Trajektorien ist im Anhang in Tabelle 9.1 - Tabelle 9.3 dargestellt. Im Folgenden werden die Dosisprofile aus Dosismessung und –berechnung in der Messtiefe 70 mm miteinander verglichen. Für Szenario II (bewegtes Phantom ohne Kompensation) wird die Dosisänderung für regelmäßige und unregelmäßige Trajektorien untersucht.

Szenario I: Statischer Fall

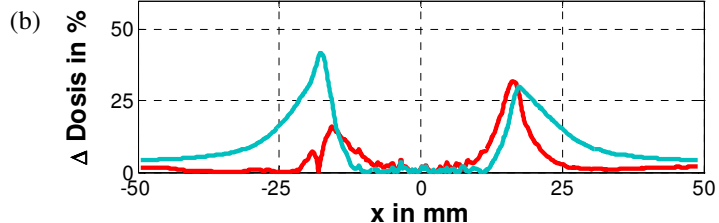
Zunächst werden die Dosisverteilungen im Phantom ohne Bewegung verglichen. In Abbildung 6.15 sind die gemessenen und berechneten Dosisprofile und die absolute Abweichung grafisch dargestellt. Im zentralen Tumorbereich ($-5 \text{ mm} < x < 5 \text{ mm}$) stimmen die Profile sehr gut miteinander überein. Im Tumorrandbereich unterscheiden sich die Dosisprofile in ihrer Form bis zu 20 %. Der Tumor soll für den statischen Fall mit der 100 %-Isodose umschlossen werden (die Tumorausdehnung entspricht dem grau schraffiertem Bereich in Abbildung 6.15a). In Abbildung 6.15b ist die absolute Abweichung der berechneten Dosisprofile zur Messung als Funktion der Position x aufgetragen. Für den gesamten Profilverlauf beträgt die Abweichung des modellbasierten Ansatzes zur Messung im Mittel $9,2 \% \pm 9,3 \%$, maximal 41 %. Der voxelbasierte Ansatz zeigt kleinere mittlere Abweichungen mit $4,1 \% \pm 6,2 \%$, maximal 32 %. Die Positionen der 100 %-Isodosen unterscheiden sich um 1-2 mm. Dieser Unterschied wirkt sich unmittelbar auf die Größe der optimalen Sicherheitssäume aus. In Abschnitt 6.2.2 führte der Vergleich der Sicherheitssäume aus modell- und voxelbasiertem Ansatz zu einer mittleren Abweichung von $1,8 \text{ mm} \pm 1,1 \text{ mm}$.

Abbildung 6.15

(a) Vergleich der berechneten und gemessenen Dosisprofile für das statische Phantom. Die grau schraffierte Fläche beschreibt die Ausdehnung des Tumors.



(b) Die absolute Abweichung vom gemessenen Dosisprofil.



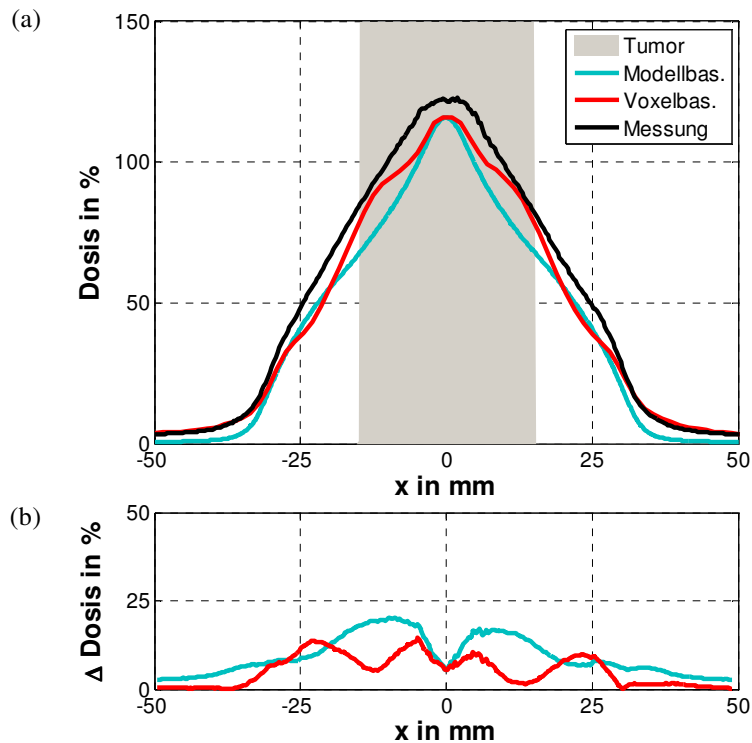
Die gemessenen und voxelbasiert berechneten Dosisprofile stimmen im Niedrigdosisbereich (Dosis 0 - 50 %) gut überein. Es wurden ähnliche Penumbra-Werte von 7 mm und 6 mm in beiden Dosisprofilen ermittelt. Ein größerer Unterschied ist für das Dosisprofil aus der modellbasierte Berechnung zu erkennen. Im Niedrigdosisbereich beträgt die Abweichungen zu dem gemessenen Profil maximal 41 %. Dieser Wert von 41 % relativiert sich, weil insbesondere im Niedrigdosisbereich die absoluten Dosiswerte in Relation zur Maximaldosis klein sind. Für die aktuelle Phantomstudie ist eine Abweichung im Niedrigdosisbereich weniger von Bedeutung, weil primär die Dosis im Tumorbereich ausgewertet wird. Das Kriterium für die Kompensation mittels Sicherheitssäumen bezieht sich auf die Herdranddosis mit einem Solldosiswert von 100 %. Der Abweichung der Dosisprofile im Bereich 0 – 50 % lässt sich damit begründen, dass sich der Verlauf des Dosisprofils im Halbschattenbereich aufgrund der Gewebedichteunterschiede im inhomogenen Phantom ändert. Die Abweichung der berechneten Dosisprofile zueinander wurde bereits in Abschnitt 6.2.2 erläutert.

Szenario II für die regelmäßige Phantombewegung

Das Phantom wurde während der Bestrahlung mit regelmäßigen Sinus- und Cosinus²ⁿ-Trajektorien bewegt. Für die Sinus-Trajektorie mit einer Amplitude von 28 mm zeigen alle drei Dosisprofile einen gleichmäßig, symmetrisch geglätteten Dosisgradient (Abbildung 6.16a). Die Filmmessung zeigt allgemein höhere Dosiswerte als die berechnete akkumulierte Dosis. Im Vergleich zu Szenario I unterscheiden sich die Dosisprofile in Abbildung 6.16a auch im zentralen Tumorbereich ($-5 \text{ mm} < x < 5 \text{ mm}$) deutlicher. Beide Berechnungsverfahren weichen von dem gemessenen Dosisprofil ab. Der modellbasierte Ansatz zeigt die größte Differenz zur Messung mit $9,3 \% \pm 5,3 \%$, der maximale Unterschied zeigt sich im Tumorrandbereich mit 20 %. Für den voxelbasierten Ansatz wurden insgesamt kleinere Abweichungen zur Messung ermittelt ($5,2 \% \pm 4,3 \%$). Die Differenz der 100 %-Isodose in X-Richtung beträgt 4-5 mm. Dieser Unterschied in der Form des Dosisprofils wird sich je nach Berechnungsmethode auf die Sicherheitssäume auswirken. Die zwei Berechnungsmethoden führen demnach zu unterschiedlich großen Sicherheitssäumen. Im Abschnitt 6.2.2 wurden die notwendigen Sicherheitssäume bereits miteinander verglichen und die maximale Differenz der Sicherheitssäume betrug 3,9 mm.

Abbildung 6.16

(a) Vergleich der berechneten und gemessenen Dosisprofile für das sinusförmig bewegte Phantom.



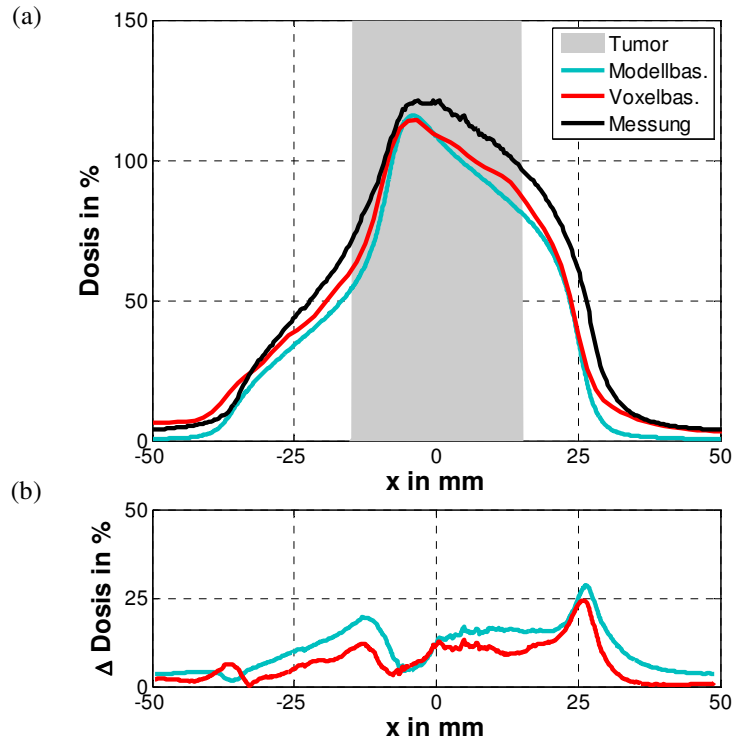
(b) Die absolute Abweichung vom gemessenen Dosisprofil.

Der Vergleich der zentralen Dosis (D_{IK}) lieferte ähnliche Werte für die Dosismessung und -berechnung. Es konnte mit der Ionisationskammer eine mittlere Dosisreduktion von $-1,7 \% \pm 2,6 \%$ gemessen werden. Die im Kammervolumen berechnete Dosisänderung betrug im Mittel $-2,0 \% \pm 4,2 \%$.

In Abbildung 6.17 sind die akkumulierten Dosisprofile aus Berechnung und Messung für die Cosinus^{2n} -Trajektorie dargestellt. Durch die asymmetrische Bewegung des Phantoms hat sich die Dosis im Tumor ungleichmäßig addiert - speziell im Tumorrandbereich. Es zeigt sich eine ähnliche Verformung der gemessenen und berechneten Dosisprofile. Die absolute Differenz zwischen modellbasiertem Ansatz und Messung beträgt $10,7 \% \pm 6,2 \%$. Die mittlere Abweichung des voxelbasierten Ansatzes zur Messung ist geringer ($6,8 \% \pm 5,3 \%$), wie dies bereits für die Sinus-Trajektorie beobachtet wurde. Die Abweichung der Dosisprofile im Tumorrandbereich liegt bei 16 % und 10 % für den modell- und voxelbasierten Ansatz. Wie bereits in der graphischen Darstellung zu erkennen ist, wurde mittels Filmdosimetrie eine kleinere Dosisreduktion im zentralen Bereich erfasst ($-3,8 \%$) als mit der Dosisberechnung ($\sim 15 \%$).

Abbildung 6.17

(a) Vergleich der berechneten und gemessenen Dosisprofile für das cosinus²ⁿförmig bewegte Phantom.



(b) Die absolute Abweichung vom gemessenen Dosisprofil.

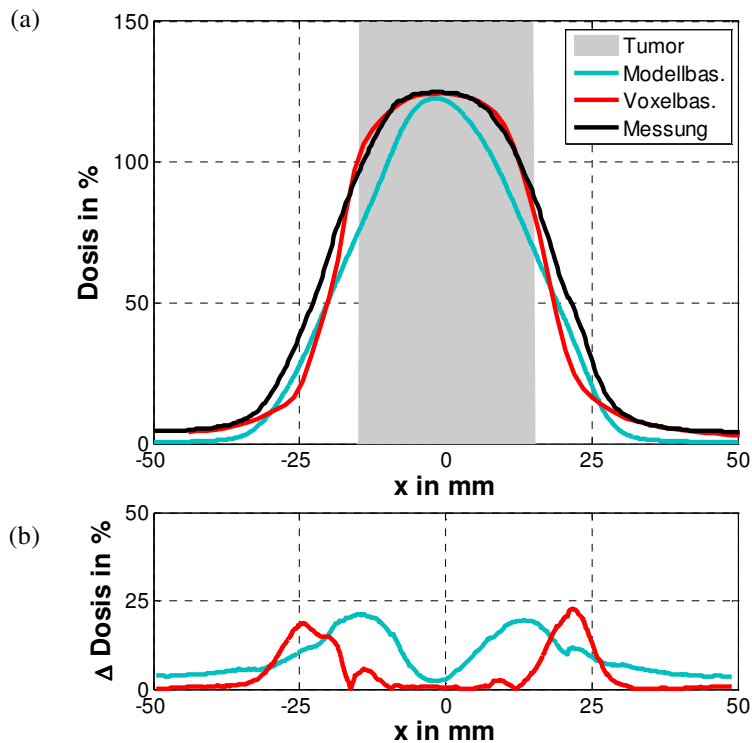
Szenario II für die unregelmäßigen Trajektorien

Die akkumulierten Dosisprofile sind in Abbildung 6.18 beispielhaft für eine Patiententrajektorie dargestellt. Die Verschmierung der Dosis entstand durch eine Phantombewegung mit einer mittleren Bewegungsamplitude von 17 mm. Der maximale Bewegungsbereich betrug für diese Trajektorie 25,8 mm. Es liegt in diesem Fall eine unregelmäßige Trajektorie mit einer variierenden Amplitude vor. Die größte Abweichung zur Messung zeigt sich für die modellbasierte Berechnung mit $9,2 \% \pm 5,7 \%$. Der voxelbasierte Ansatz weicht im Mittel um $4,5 \% \pm 6,2 \%$ von der Messung ab. Vor allem im Tumorbereich ($-15 \text{ mm} < x < 15 \text{ mm}$) stimmen die Dosisprofile der Film dosimetrie und der voxelbasierten Dosisakkumulation sehr gut überein. Die maximale Abweichung zur Messung betrug für beide Berechnungsverfahren maximal 22 %.

Für alle drei Formen der Bewegung (Sinus-, Cosinus²ⁿ- und Patiententrajektorien) stimmte die voxelbasierte Dosisakkumulation besser mit der Messung überein als die modellbasierte Methode. Zwischen der Messung und dem modellbasierten Ansatz wurde insgesamt eine mittlere Abweichung von 9,6 % bestimmt. Die voxelbasierte Methode zeigte hingegen nur eine mittlere Abweichung von ~ 5 % zur Dosismessung.

Abbildung 6.18

(a) Vergleich der berechneten und gemessenen Dosisprofile für Patiententrajektorien.



Szenario II: Einfluss der Bewegungsamplitude auf die Dosisänderung

Der Verlauf der Dosisreduktion für steigende Bewegungsamplituden wird im folgenden Abschnitt untersucht. In Abbildung 6.19a ist die Dosisänderung im Tumorrandbereich (D95) als Funktion der maximalen Bewegungsamplitude dargestellt. Der Verlauf der minimalen Dosis D99 in Abhängigkeit der Bewegungsamplitude ähnelt sehr stark dem Verlauf in Abbildung 6.19a. Aus diesem Grund wird auf eine zusätzliche Darstellung der D99 als Funktion der Bewegungsamplitude verzichtet. Die Herdranddosis D99 ist um 15 % bis 31,3 % reduziert. Die Filmmessung liefert eine maximale absolute Dosisänderung der D99 von 23,1 %. Im Tumorrandbereich wird für alle Trajektorien die größte Dosisreduktion beobachtet. Je stärker das Phantom bewegt wird, umso größer reduziert sich die D95. Für alle Amplituden zeigt die modellbasierte Berechnung die größten Werte der Dosisänderung ($\Delta D95$ maximal 40 %). Die relative Dosisänderung mittels Filmdosimetrie und voxelbasierter Dosisberechnung liegen in einem ähnlichen Größenbereich. Es zeigt sich in der grafischen Darstellung kein deutlicher Unterschied der beiden Größen zueinander. Die relative Änderung der mittleren und maximalen Tumordosis ist in Abbildung 6.19 ebenfalls in Abhängigkeit der Bewegungsamplitude dargestellt. Die mittlere Tumordosis (D_{Mean}) sinkt für steigende Bewegungsamplituden. Mit der Filmdosimetrie wurden die kleinsten Werte der relativen Dosisänderung bestimmt. Der modellbasierte Ansatz lieferte die größten Werte. Die absolute

Dosisreduktion im zentralen Tumorbereich (ΔD_{Max}) ist deutlich geringer als im Tumorrandbereich (ΔD_{95}). Die maximale Dosis (D_{Max}) wird erst ab einer Bewegung von mehr als 20 mm stärker beeinflusst. Die größte Änderung der maximalen Dosis betrug 8 % bei Bewegungsamplituden von 32 mm und 34 mm.

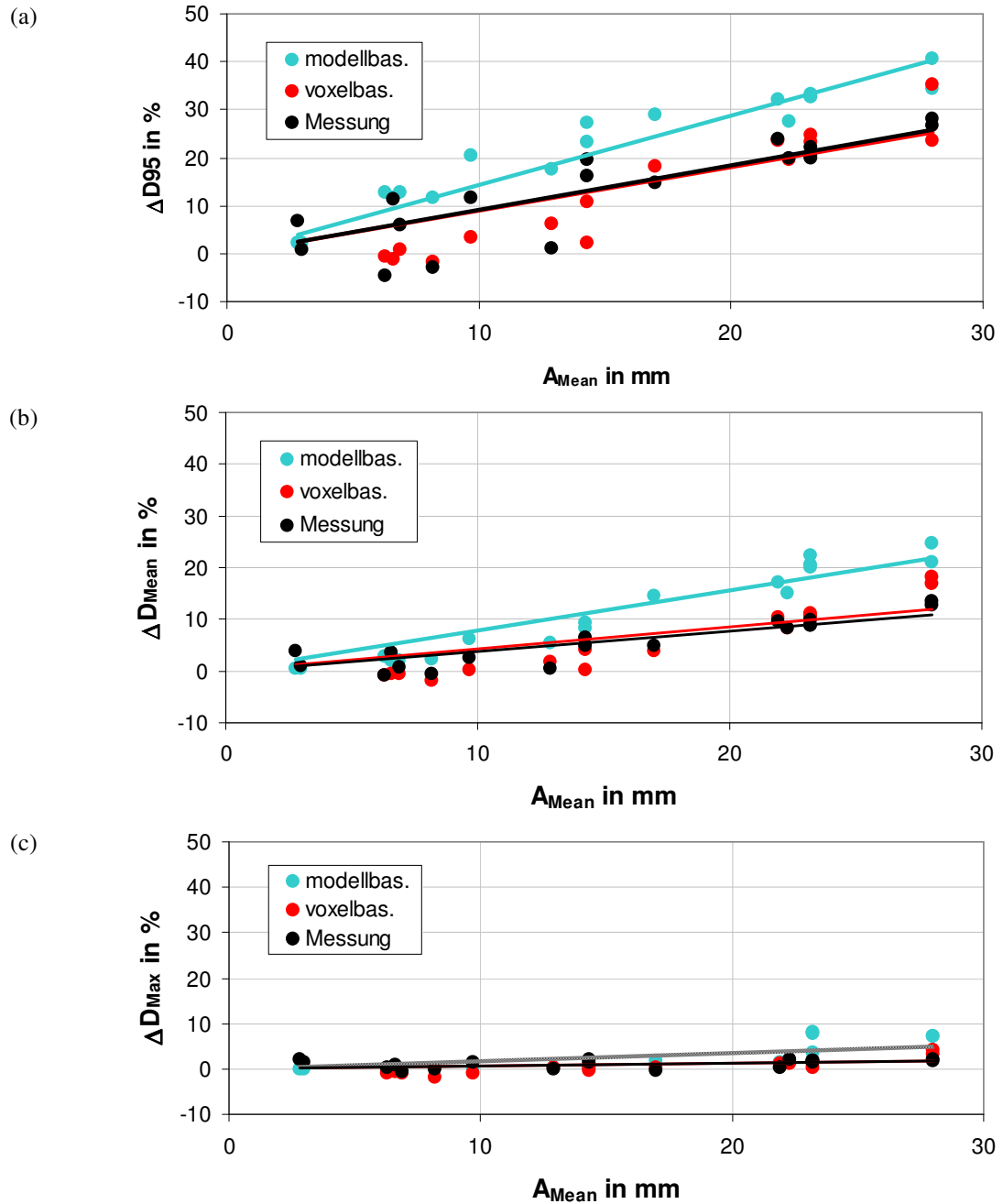


Abbildung 6.19 (a) Verlauf der Dosisreduktion als Funktion der Amplitude für die Dosis im Tumorrandbereich (D_{95}) und für (b) die mittlere und (c) die maximale Dosis im Tumor.

Szenario III und IV: Kompensation mit zusätzlichen Sicherheitssäumen

Die berechneten und gemessenen Dosisprofile wurden für die beiden Kompensationsstrategien anhand der Parameter D_{99} , D_{95} , D_{Mean} , D_{IK} und D_{Max} miteinander verglichen. Die Änderung der Dosiswerte ist in Tabelle 9.2 und Tabelle 9.3 im Anhang dieser Arbeit aufgeführt.

Für alle drei Verfahren (modell- und voxelbasierte Berechnung und Messung) wird eine Überkompensation der Dosis mit dem ITV Konzept im Tumorrandbereich beobachtet. Die D_{99} ist im Vergleich zum Szenario I im Mittel um 14,6 %, 10,6 % und 17,5 % für Dosismessung und –berechnung erhöht. Diese Überkompensation konnte auch für die Größen D_{95} und D_{Mean} beobachtet werden. Die Dosiswerte im zentralen Tumorbereich (D_{IK} und D_{Max}) wurden weniger stark von der Bewegung beeinflusst als die Herdranddosis. Mit dem OPT Konzept wurden geringe Dosisunterschiede im Vergleich zum Szenario I ermittelt: die D_{99} war im Mittel um 4,9 %, -1,2 % und 0 % für Dosismessung und –berechnung erhöht. Die Parameter D_{Mean} , D_{IK} und D_{Max} zeigten Abweichungen kleiner 2 %. Die Verformung des Dosisgradienten bedingt durch verschiedene Bewegungsmuster wurde in den vorherigen Abschnitten für Szenario I und II beschrieben. Die Kompensation mit zusätzlichen Sicherheitssäumen bedeutet eine zusätzliche Verbreiterung des Dosisprofils im Hochdosisbereich. Die Form des Dosisgradienten wurde durch zusätzliche Sicherheitssäume nicht verändert (Abbildung 6.20).

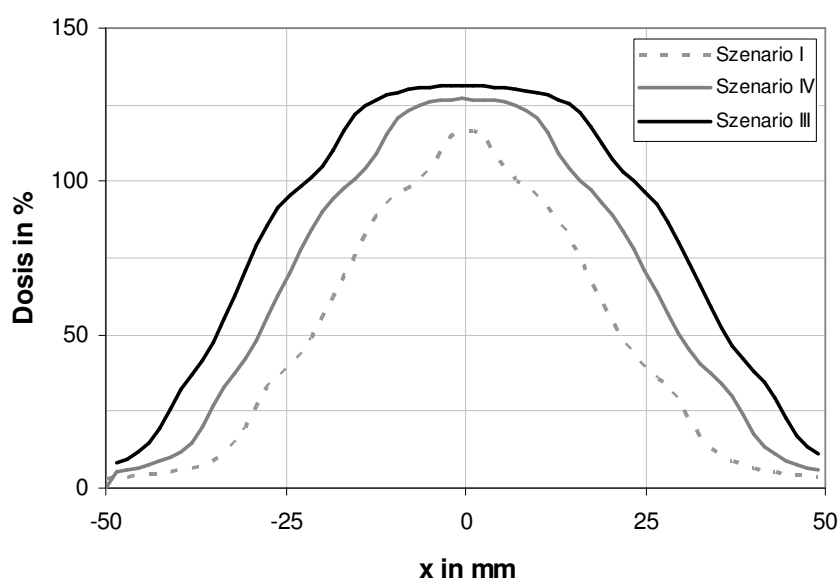


Abbildung 6.20 Form der Dosisprofile mit zusätzlichen Sicherheitssäumen.

6.2.5 Abschätzung der Messunsicherheiten

Das Bewegungsphantom hat in Anlehnung an den Patientenbetrieb den gesamten Arbeitsablauf in der Strahlentherapie durchlaufen. Dieser ist mit verschiedenen Messunsicherheiten behaftet. Die Phantomstudie erlaubt im Gegensatz zum Patientenbetrieb wiederholte Messungen mit einer Variation verschiedener Parameter. Die Phantommessung eignet sich damit auch, die Unsicherheiten bei der Bildgebung, Bestrahlungsplanung und Dosismessung abzuschätzen. Es werden folgende Unsicherheiten und deren Einfluss auf die Dosisberechnung näher untersucht:

- Bildgebung (Sortieralgorithmus, Bildrekonstruktion und Metallartefakte)
- Bildsegmentierung und Dosisberechnung
- Dosismessung mit Ionisationskammer (teilweise im Gradienten)
- Filmdosimetrie und Dosisstabilität Linearbeschleuniger

Durch die Aufhärtung des Röntgenspektrums treten besonders bei Metallen Artefakte in der CT-Bildrekonstruktion auf, die die Genauigkeit der Bildgebung beeinflussen können. Die Ionisationskammer besteht aus Aluminium, Graphit und Plexiglas. Die Messkammer befindet sich während der Bildgebung und Dosismessung zentral im Tumorsurrogat und verändert damit die CT-Werte in der Bildrekonstruktion. Um den Einfluss der Messkammer auf die CT-Werte zu bestimmen, wurde das Phantom mit und ohne Messkammer gescannt. Die Variation der CT-Werte führt zu einer Dosisänderung von 0,9 %.

Für jede der 18 Bewegungstrajektorien wurde als Basis für die Dosisberechnung die mittlere Atemposition rekonstruiert. Die Reproduzierbarkeit der Bildgebung und Dosisberechnung wurde anhand der 18 statischen Dosisverteilungen aus Szenario I beurteilt. Die Variation der statischen Dosis ist kleiner als 1 %.

Die detailgetreue Abbildung der Bewegung in den 4D CT-Studien ist von der Erfassung der CT-Projektionen und dem externen Atemsignal abhängig. Das externe Atemsignal wurde indirekt mittels IR-Markern erfasst und als Eingangssignal für die Rekonstruktion der 4D CT-Studie verwendet. In dem externen Atemsignal wurden Triggerpunkte definiert, um verschiedene Bewegungsphasen zu rekonstruieren. Es gibt verschiedene Methoden, die Triggerpunkte für die Bildrekonstruktion im Atemsignal zu finden. Es wurde der lokal-amplitudenbasierte Algorithmus für die Rekonstruktion der 4D CT-Studien verwendet. Ein Vergleich von amplituden- und zeitbasierten Sortier-

algorithmen führte zu dem Ergebnis, dass der lokal-amplitudenbasierte Algorithmus zu der besten Bildqualität und den geringsten Schwankungen im Tumervolumen bedingt durch Bewegungsartefakte führt (Guckenberger *et al.*, 2007a).

Die Sollpositionen des Tumorsurrogats wurden mit den rekonstruierten Positionen im 4D CT verglichen, um die Abbildung der Bewegung für die regelmäßigen Trajektorien bewerten zu können. Die Position der Triggerpunkte kann in den Umkehrpunkten der Bewegung (maximale Auslenkung) sehr genau bestimmt werden, da die Tumorgeschwindigkeit in diesen Phasen gering ist. Die Differenz zwischen 4D CT-Amplitude und mittlerer IR-Amplitude ist im Mittel mit $1,2 \text{ mm} \pm 1,1 \text{ mm}$ sehr gering. Die 4D CT-Amplitude weicht im Mittel um $6,1 \text{ mm} \pm 3,7 \text{ mm}$ von der maximalen IR-Amplitude ab. In den steilen Bereichen des Atemsignals ist die Geschwindigkeit des bewegten Objekts maximal. Eine Fehlplatzierung der Triggerpunkte in den steilen Phasen des Atemsignals führt zu einer größeren Abweichung zwischen Soll- und Istposition im 4D CT. Insgesamt wurde für Trajektorien mit großen Bewegungsamplituden (22-28 mm) eine Mittelabweichung von 1,7 mm für alle Triggerpunkte gemessen. In den untersuchten Patientenpopulationen wurden maximale Atemamplituden von 26 mm gemessen. Für große Bewegungsamplituden ist bei der Rekonstruktion von 4D CT-Studien eine Unsicherheit von $\sim 2 \text{ mm}$ in der Tumorposition anzunehmen. Wird eine Unsicherheit von 2 mm in der Tumorposition angenommen, dann führt dies zu einer Dosisänderung bei der Bestrahlungsplanung. Für eine Sinus-Trajektorie mit 28 mm Amplitude variiert die akkumulierte Dosis um 1,5 %. Für die Cosinus²ⁿ-Trajektorie bewirkt eine Unsicherheit der Tumorposition von 2 mm eine Dosisänderung von 3 %.

Während der Phantombestrahlung wurde die Dosis im Tumormittelpunkt mit einer Ionisationskammer gemessen. Für Trajektorien mit großen Bewegungsamplituden (größer als 20 mm) erfolgte die Messung in einigen Bewegungsphasen am Feldrand und damit im Dosisgradient. Aus diesem Grund wurden die optimalen Messbedingungen für die Dosimetrie mittels Ionisationskammern nicht für alle Bewegungsszenarien erfüllt. Dieser Unsicherheitsfaktor wurde für die aktuelle Bewegungsphantomstudie nicht quantitativ bestimmt. Die Abweichung der im 4D CT berechneten und im Phantom gemessenen Kammerdosis betrug im Mittel $1,4 \% \pm 0,8 \%$ und maximal 2,9 %.

Die absolute Genauigkeit der Filmauswertung ist abhängig von der Dosis-Schwärzungskurve. Die Variation der Filmschwärzung wurde mit einer wiederholten Film-

kalibrierung bestimmt. Die unterschiedliche Schwärzung der Filme bedingt durch die Abweichungen innerhalb einer Filmcharge und den variierenden Entwicklungsbedingungen führten zu einer Dosisänderung von 2 %.

Für die einzelnen Teilschritte (Bildgebung, Dosisberechnung und Dosismessung) wurden die Unsicherheiten abgeschätzt und deren Auswirkung auf die Dosis bestimmt. Wenn sich im ungünstigsten Fall die Unsicherheiten aus allen Teilbereichen addieren, so ergibt sich eine Gesamtunsicherheit von 4 % für die Dosisberechnung. Die berechnete Dosis wurde mit der gemessenen Dosis verglichen. Die Dosismessung ist je nach Messverfahren mit einer Unsicherheit von 1-2 % behaftet. Werden diese Unsicherheiten für den Vergleich der Dosisprofile aus Berechnung und Messung berücksichtigt, so können die Unterschiede der Dosisprofile zum Teil erklärt werden.

Die gemessenen und voxelbasiert berechneten Profile stimmen im Rahmen der Unsicherheit gut überein. Für den statischen Fall (Szenario I) stimmen die Dosisprofile im Halbschattenbereich gut überein. Für Szenario II unterscheiden sich die berechneten und gemessenen Profile zusätzlich in der Form des Dosisgradienten. Dieser Unterschied wird dadurch verursacht, wie kontinuierlich und präzise die Bewegung im 4D CT abgebildet wird. Ein Bewegungszyklus ist auf der Zeitskala in 8 Atemphasen aufgeteilt, die sich auf die Inspiration und Expiration verteilen. In der räumlichen Darstellung verbleiben noch 4 Intervalle, die die Form des Bewegungsmusters charakterisieren und damit die Form des akkumulierten Dosisprofils beeinflussen. .

Die Profile aus der Filmdosimetrie und modellbasierter Dosisberechnung zeigen eine systematische, aber geringe Abweichung (im Mittel 10 %). Die gemessenen Profile liefern für alle Trajektorien und Szenarien größere Dosiswerte als die modellbasierte Dosisakkumulation. Der Grund für diese systematische Abweichung liegt in dem vereinfachten modellbasierten Ansatz zur Berechnung der akkumulierten Dosis in einem homogen dichten Medium. Der voxelbasierte Ansatz berechnet die Dosis im 4D CT und die Gewebeinhomogenität wird damit berücksichtigt.

6.3 Diskussion der Phantomstudie

Mit dem entwickelten Bewegungsphantom wurde die Auswirkung der Tumorbeweglichkeit auf die Dosis untersucht. Es wurden zwei Berechnungsmethoden zur Dosisakkumulation (modell- und voxelbasiert) mit der Dosismessung verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der voxelbasierten Dosisakkumulation besser mit der Dosismessung übereinstimmen. Unter den gegebenen Messbedingungen und den örtlichen Voraussetzungen betrug die mittlere Abweichung zwischen Dosismessung und voxelbasierter Dosisberechnung 5 %. Darunter werden z. B. die 4D CT-Rekonstruktion, der implementierte Deformationsalgorithmus und die Feldkonfiguration verstanden. In einer Phantomstudie von Santhanam *et al.* betrug die Übereinstimmung zwischen Dosismessung mittels Film und der Berechnung der akkumulierten Dosis im Mittel 2 % im Hochdosisbereich (Santhanam *et al.*, 2009). Nur wenige Studien vergleichen die berechnete mit der gemessenen akkumulierten Dosis basierend auf 4D CT-Datensätzen des Bewegungsphantoms. Deshalb sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nur in begrenztem Maße mit anderen Phantomstudien zu vergleichen.

Die akkumulierte Dosis wurde im Tumorrand- und Zentralbereich ausgewertet. Die Änderung der Tumorranddosis korrelierte stärker mit der Bewegung als die zentrale und maximale Dosis. Die mittlere Bewegungsamplitude und die Standardabweichung haben die akkumulierte Dosis stärker als die maximale Bewegungsamplitude beeinflusst. Die Asymmetrie des Bewegungsmusters wirkt sich auf die Form des akkumulierten Dosisprofils in Bewegungsrichtung aus, was auch in anderen Phantomstudien und Simulationen gezeigt werden konnte (Mutaf and Brinkmann, 2008; Santhanam *et al.*, 2009). Neben den Parametern Amplitude und Form des Bewegungsmusters ist das Verhältnis der Bewegung zur Tumorgöße von Bedeutung (Chan *et al.*, 2009; Santhanam *et al.*, 2009). Ist die Bewegungsamplitude größer als die Tumorausdehnung, dann reduziert sich auch die zentrale Tumordosis, wenn keine Sicherheitssäume verwendet werden. Insbesondere bei der stereotaktischen Bestrahlung von pulmonalen Läsionen mit geringer Ausdehnung (\varnothing 10-20 mm) kann die atembedingte Bewegungsamplitude im Bereich der Tumorausdehnung liegen. Beträgt der Tumordurchmesser ein Vielfaches der Bewegungsamplitude, so ist die Dosisreduktion am Tumorrand in Relation zum Gesamtvolumen gering. Die Herdranddosis ist ein wichtiger Parameter für

den Therapieerfolg. Nur wenn alle Tumorzellen, auch im Übergang vom Tumor zum gesunden Gewebe, mit der verschriebenen Dosis bestrahlt werden, erhöht sich die TCP und das Risiko eines (Tumorrand-) Rezidives reduziert sich.

Für die Phantomgeometrie wurden die notwendigen Sicherheitssäume mittels Dosisakkumulation bestimmt, um den bewegungsbedingten Dosisverlust am Tumorrand auszugleichen. Der quadratische Zusammenhang zwischen Bewegungsamplitude und Sicherheitssaum stimmt mit dem funktionalen Zusammenhang aus Kapitel 5.3.2 gut überein. Das entwickelte Margin-Rezept kann als Startwert für die Kompensation des Bewegungsverlusts mittels Sicherheitssäumen verwendet werden. Die Ergebnisse beziehen sich auf vorklinische Untersuchungen auf einer begrenzten Datenbasis. Es wird darauf hingewiesen, dass vor der direkten klinischen Anwendung eine separate Dosisakkumulation und dosimetrische Verifikation zur Überprüfung der Ergebnisse auf einer größeren Datenbasis empfohlen wird. Unterschiede in der Patientenanatomie, Dosisberechnung und Bestrahlungstechnik (z. B. non-koplanare Einstrahlrichtung) können zu einer individuellen Anpassung des Margin-Rezepts führen (Mutaf and Brinkmann, 2008).

Mit den modulierten Sinus-Kurven wurde eine Variation der mittleren Tumorposition provoziert. Die simulierte langsame Drift des Tumors um 4 oder 8 mm konnte mit dem entwickelten Phantom analysiert werden, weil eine starre Phantomgeometrie verwendet wurde und das IR-Signal die tatsächliche Bewegung als Referenz wiedergibt. Deutlich schwieriger ist es hingegen, eine Drift der mittleren Tumorposition für Patienten während der 4D CT-Bildgebung zu erkennen. Im 4D CT wurde nicht die maximale sondern die mittlere Bewegungsamplitude abgebildet. Die im 4D CT erfasste Bewegung ist davon abhängig, wie sich der Tumor während des Zeitraumes bewegt hat, in dem der Fächerstrahl den Tumor erfasst hat. Die gesamte Bewegungstrajektorie von ca. 60 s wird auf einen Atemzyklus abgebildet. Im 4D CT konnte die simulierte langsame Baseline-Verschiebung nicht erfasst werden. Demzufolge unterscheidet sich die voxelbasierte Dosisakkumulation nur minimal für die drei modulierten Sinus-Trajektorien. Mit dem modellbasierten Ansatz führte die kleinere Baseline-Verschiebung der dritten modulierten Trajektorie zu einer geringeren Dosisreduktion im zentralen Bereich. Die notwendigen Sicherheitssäume unterschieden sich nicht relevant für die drei Baseline-Verschiebungen. Für die unregelmäßigen Trajektorien hat sich die Differenz zwischen mittlerer Bewegungsamplitude und maximalem Bewegungsbereich

auf die akkumulierte Dosis nicht sichtbar ausgewirkt. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Variation der Tumormittelposition für die modulierten Sinus-Trajektorien nicht groß genug war.

Der Vorteil der vorgestellten Phantomstudie liegt in der Überprüfung des gesamten Arbeitsablaufes in der Strahlentherapie unter dem Einfluss von Bewegung. Mit diesem Phantom konnten die Bewegungsparameter reproduzierbar eingestellt werden. In der Literatur konzentrieren sich die Untersuchungen mit Bewegungsphantomen entweder auf die Bildgebung und Bildregistrierung oder auf die akkumulierte Dosisberechnung und -messung. Je nach Anwendung werden entweder deformierbare oder starre Bewegungsphantome eingesetzt. Die deformierbaren Phantome werden zur Überprüfung der zeitaufgelösten Bildgebung und der Registrierungsalgorithmen verwendet (Kashani *et al.*, 2007; Lu *et al.*, 2004; Remmert *et al.*, 2007; Serban *et al.*, 2008). Starre Phantome werden eingesetzt, um den Einfluss der Bewegung auf die Dosisverteilung über die Dosismessung zu untersuchen (Jiang *et al.*, 2003; Keall *et al.*, 2001; Minohara *et al.*, 2000). Digitale Bewegungsphantome werden in Machbarkeitsstudien verwendet, um Bewegungsszenarien und Bestrahlungstechniken zu simulieren (Segars, 2001). Eine sehr häufige Anwendung finden Bewegungsphantome, um den Einfluss der Bewegung auf die Dosis für fluenzmodulierte Bestrahlungstechniken zu untersuchen. Die akkumulierte Dosisverteilung der fluenzmodulierten Techniken ist stark von der Geschwindigkeit der Tumorbewegung, der Applikationsgeschwindigkeit und der Fraktionierung abhängig. Wenn sich für jede Fraktion der Bestrahlungsbeginn zufällig über den Bewegungszyklus verteilt, so mittelt sich der Bewegungseinfluss auf die akkumulierte Dosisverteilung mit steigender Fraktionszahl heraus (Jiang *et al.*, 2003; Thilmann *et al.*, 2006).

Die Anforderungen für Bewegungsphantome zur Qualitätssicherungszwecken sind in der Literatur zusammengefasst (Jiang *et al.*, 2008) und wurden zum Großteil erfüllt. Es wird z. B. eine sinusförmige Phantombewegung orthogonal zur Scanebene vorgeschlagen, mit der Möglichkeit die Amplitude und Zykluszeit zu variieren $A = 0-40$ mm, $T_{\text{CYCLE}} = 0-8$ s. Das Phantom wurde heterogen aus zwei Materialien aufgebaut. Das dichtere Tumorsurrogat eignet sich, um die Erfassung der unterschiedlichen Bewegungsmuster im 4D CT zu überprüfen. Es wurden keine Objekte unterschiedlicher Größe in den Phantomaufbau integriert, um die Grenzen der CT-Auflösung zu bestimmen. Der Schwerpunkt der vorgestellten Phantomstudie lag nicht darin zu

überprüfen, welche Objektgröße im 4D CT noch abgebildet werden kann. Das Ziel der Phantomstudie war es zu untersuchen, wie gut unterschiedliche Bewegungen eines ausreichend großen Tumorsurrogats (\varnothing 30 mm) im 4D CT erfasst werden können und welcher Einfluss auf die akkumulierte Dosis besteht. Für die Dosismessung wurden Filme und eine Ionisationskammer verwendet. Eine alternative Methode zur dreidimensionalen Dosismessung mit guter örtlicher Auflösung ist z. B. die Gel-Dosimetrie. Die Aushärtung des Gels korreliert mit der bestrahlten Dosis und die Auswertung erfolgt mit der MRT-Bildgebung. Der Nachteil der Geldosimetrie sind u. a. die Abhängigkeit von Temperatur, Dosisrate, Energie und Gewebeäquivalenz (Baldock *et al.*, 2010). Für die vorgestellte Phantomstudie wurde die Film und Kammer-Dosimetrie gewählt, da diese beiden Messmethoden für die verschiedenen Szenarien praktikabel und in der Auswertung einfach zu nutzen sind.

Limitierungen der Phantomstudie

Die modellbasierte Dosisakkumulation berücksichtigt keine Inhomogenitäten in der Gewebedichteverteilung. Diese Limitierung des modellbasierten Ansatzes führt zu einer unterschiedlichen Berechnung im Verlauf des Dosisgradienten.

Der Phantomaufbau ist schichtweise angeordnet und stellt damit eine vereinfachte Geometrie dar, die nicht alle Besonderheiten des Patientenmodells berücksichtigt. Das Phantom wurde nicht deformierbar sondern starr aufgebaut, um die Dosimetrie mit Filmen und einer Ionisationskammer zu ermöglichen. Der Einfluss von Deformation und der resultierenden Änderung der Gewebedichte wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. In der Literatur wird von einer atembedingten Dichteänderung der menschlichen Lunge von 0,16 - 0,39 g/cm³ berichtet (Van Dyk *et al.*, 1982), die zu einer geringen Dosisänderung von 0,6 % führt (McGurk *et al.*, 2010).

Eine weitere Limitierung der starren Phantomgeometrie ist, dass die relative Bewegung der Organe zueinander nicht untersucht werden konnte. Während der Atembewegung führt der Tumor eine andere Bewegung aus als z.B. der Thorax und die Rippen. Aus der Sicht des Strahlenganges, wird sich der Tumor hinter den Rippen hauptsächlich in SI Richtung bewegen. Dabei kann sich die Situation ergeben, dass sich je nach Atemphase der Tumor zwischen den Rippen oder hinter einer Rippe projiziert. Diese Änderung der Gewebedichteverteilung kann sich auf die akkumulierte Dosis auswirken. Wird eine

reproduzierbare Atmung des Patienten ermöglicht, so kann dieser Effekt mit der 4D-Bildgebung und der voxelbasierten Dosisakkumulation erfasst werden.

In dieser Phantomstudie wurde als Hauptkomponente der Bewegung die Atmung berücksichtigt. Die Bewegung des Herzens kann die Position von zentral gelegenen Lungentumoren zusätzlich bis zu 16 mm (im Mittel um $9 \text{ mm} \pm 6 \text{ mm}$) beeinflussen (Ekberg *et al.*, 1998; Ross *et al.*, 1990).

Die im Phantom akkumulierte Dosis wurde für eine vereinfachte Bestrahlungsgeometrie (1 Stehfeld) untersucht. Das Phantom wurde in eine Richtung orthogonal zum Dosisgradienten bewegt. Aufgrund dieser Limitierung sollten die Erkenntnisse aus der Phantomstudie nicht unmittelbar auf die klinische Behandlung von Patienten angewendet werden. Für die Behandlung von Patienten werden zum Großteil Mehrfeldertechniken verwendet, um das Zielvolumen homogener bestrahlen zu können. Die Dosis, die im Strahleneintritt vor dem Zielvolumen deponiert wird, kann auf mehrere Einstrahlrichtungen verteilt werden und schont damit das Normalgewebe besser. Eine Mehrfelder-Bestrahlungstechnik wird sich durch die Steilheit der Dosisgradienten am Zielvolumenrand von der Stehfeldtechnik unterscheiden. Dies wird den Verlauf der Dosisreduktion im Zielvolumen bei steigenden Bewegungsamplituden beeinflussen. Die notwendigen Sicherheitssäume und Margin-Rezepte für die Bewegungskompensation werden sich quantitativ aber nicht qualitativ unterscheiden. Die grundlegenden Zusammenhänge und Einflussgrößen auf die akkumulierte Dosis werden auch für die Mehrfeldertechnik Bestand haben.

7 Zusammenfassung

7.1 Erzielte Ergebnisse

Das Ziel der Arbeit bestand darin, die Folgen der Tumorbeweglichkeit auf die akkumulierte Dosis zu untersuchen. Dazu wurde die Tumorbeweglichkeit für unterschiedliche Entitäten und zu verschiedenen Zeitpunkten im Behandlungszeitraum untersucht und die akkumulierte Dosis basierend auf Patienten- und Phantommodellen rechnerisch und experimentell bestimmt.

Der erstmalige Vergleich der beiden Modalitäten MV Tracking und 4D CT zeigte eine gute Reproduzierbarkeit bei der Erfassung intrafraktioneller Bewegungen. Zudem konnten im Rahmen der Arbeit durch die Analyse der Bewegungstrajektorien des MV Trackings zusätzliche kontinuierliche Informationen über die Tumorbeweglichkeit während der Bestrahlung gewonnen werden, die Aufschluss über die Regelmäßigkeit der Atmung geben. Die größten intrafraktionellen Bewegungen ergaben sich dabei für Patienten mit kleinvolumigen pulmonalen Läsionen im Unterlappen der Lunge. In der Analyse zeigte sich für einige Patienten eine stärkere Variation der Amplitude und Tumormittelposition, was eine regelmäßige Überwachung der Tumorbeweglichkeit für diese Patienten in der klinischen Routine erfordert (Richter *et al.*, 2010). Aufgrund der hohen Tumorgeschwindigkeiten werden jedoch die technisch realisierbaren Grenzen für echtzeitfähige dynamische Kompensationstechniken teilweise überschritten. Damit ergeben sich hohe Anforderungen an die Geschwindigkeit der Datenverarbeitung und an die technische Umsetzung, wenn eine echtzeitfähige dynamische Kompensationstechnik angestrebt wird.

Die Untersuchungen ergaben, dass bei Patientinnen mit Mamma-Karzinom unter Ruheatmung keine 4D CT-Bildgebung für die Bestrahlungsplanung notwendig ist (Richter *et al.*, 2009). Die atembedingte Bewegung der Thoraxwand war sehr klein und beeinflusste die akkumulierte Dosisverteilung damit nur in geringem Maße. Im Vergleich zu bestehenden Untersuchungen über die dosimetrischen Auswirkungen der Thoraxwandbewegung (Ding *et al.*, 2007; George *et al.*, 2003; Yue *et al.*, 2007) konnte in der vorgestellten Arbeit erstmalig die akkumulierte Dosis basierend auf 4D CT-Daten und dem voxelbasierten Ansatz bestimmt werden.

Weiterhin wurden interfraktionelle Veränderungen und dosimetrische Auswirkungen basierend auf wiederholten CT-Studien für Patienten mit Bronchial-Karzinom bestimmt. Die Analyse zeigte eine kontinuierliche Verringerung des Tumervolumens über die gesamte Behandlung. Ausgehend von der Arbeit konnte in einer Veröffentlichung (Guckenberger *et al.*, 2010) eine reduzierte Dosisbelastung in der umliegenden Lunge bei Anpassung der Bestrahlungstechnik an das verkleinerte Zielvolumen nachgewiesen werden. Diese Einsparung in der Lungendosis kann für eine Dosisescalation (1-3 zusätzliche Bestrahlungsfractionen) genutzt werden, womit die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit erhöht werden kann. Dabei gehen die eigenen Untersuchungen über den aktuellen Stand der Literatur, ohne Bestimmung der akkumulierten Dosis (Feng *et al.*, 2009; Gillham *et al.*, 2008), hinaus.

Für Patienten mit Prostata-Karzinom wurden in wiederholten Conebeam-CTs starke, interfraktionelle Schwankungen der Organfüllung von Blase und Rektum gemessen. Im Rahmen der Arbeit wurde basierend auf diesen Daten eine neue Kalibrierungsmethode entwickelt und veröffentlicht (Richter *et al.*, 2008b), die eine direkte Dosisberechnung im Conebeam-CT ermöglicht. Die Ergebnisse der Dosisberechnung zeigen, dass die Füllung der umliegenden Organe die Position der Prostata und damit die Genauigkeit der Bestrahlung beeinflusst. Somit würde eine reproduzierbare Blasen- und Rektumfüllung die Bestrahlungsgenauigkeit erhöhen. Dies kann z. B. mit einem Trink-Protokoll und einer Ernährungsberatung unterstützt werden.

Das Ausmaß der Lagerungsfehler wurde für eine gemischte Population bestimmt. Der Vergleich der Positionierungsgenauigkeit nach Hautanzeichnungen oder nach Conebeam-CT zeigt, dass mit Unterstützung der Conebeam-CT-Bildgebung die Lagerungsfehler verringert werden können. Dies ermöglicht eine zusätzliche Reduktion der Sicherheitssäume und damit eine verbesserte Schonung im Normalgewebe.

Die in den letzten Jahren für die Strahlentherapie entwickelten Bildgebungsmethoden erlauben, die Bewegungserfassung zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Behandlungsablauf. Durch die physiologisch bedingte Variation von der Patientenanatomie und den Bewegungsmustern gestaltet sich eine komplette Erfassung der Vielzahl an Bewegungskomponenten schwierig. Eine Kombination von direkten und indirekten Methoden ist damit von Vorteil. Die Information über das Ausmaß und die Form der

Tumorbeweglichkeit sollte nach Möglichkeit in das Behandlungskonzept integriert werden (Keall *et al.*, 2006; Rietzel *et al.*, 2006).

Die aus den Untersuchungen zur Bewegungserfassung gewonnenen Erkenntnisse wurden in dieser Arbeit weiter für die Berechnung und Bewertung der akkumulierten Dosis verwendet. Die Auswirkungen der intra- und interfraktionellen Bewegung auf die akkumulierte Dosis wurden mit zwei verschiedenen Ansätzen berechnet.

Aus den Simulationen auf Grundlage des modellbasierten Ansatzes gingen folgende, wesentliche Einflussparameter auf die akkumulierte Dosis hervor: Amplitude, Form des Bewegungsmuster und Dosis-Inhomogenität. Mit steigenden Amplituden konnte in beiden untersuchten Ansätzen eine Verwischung von steilen Dosisgradienten und eine Reduktion der Dosis am Zielvolumenrand beobachtet werden. Die Herdranddosis ist eine therapeutisch relevante Größe, um eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen. In vergleichbaren Untersuchungen wurde nur der Einfluss einzelner Parameter evaluiert (de Pooter *et al.*, 2007; Engelsman *et al.*, 2005).

Für die Kompensation dieses bewegungsbedingten Dosisverlusts wurde in dieser Arbeit die Wirkung des konventionellen ITV Konzepts mit dem entwickelten OPT Konzept verglichen. Die Berechnungen haben gezeigt, dass kleinere Sicherheitssäume ausreichen, wenn anstatt des ITV Konzepts das OPT Konzept angewandt wird. Der Vorteil der kleineren Sicherheitssäume mit dem OPT Konzept ist die bessere Entlastung des umliegenden Gewebes bei gleich bleibender Zielvolumenerfassung. Die Vorstellung und der Vergleich des OPT Konzepts erfolgte bereits in einer Veröffentlichung (Richter *et al.*, 2008a).

Die in dieser Arbeit vorgestellten Erkenntnisse sind zunächst als vorklinische Ergebnisse zu interpretieren und können die etablierten Zielvolumenkonzepte nicht unmittelbar ersetzen. Die bisherigen Langzeit-Erfahrungen über den Therapieerfolg beruhen auf den bekannten Bestrahlungstechniken und etablierten Zielvolumenkonzepten, in denen, soweit möglich, die Bewegungsunsicherheit aber auch die Gewebeinfiltration vom Tumor zum umliegenden Gewebe berücksichtigt wurde. Die Einführung neuer Konzepte und Techniken benötigt vor ihrer klinischen Routineanwendung eine umfangreiche Validierung.

Ein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit war die Konzeptionierung und Umsetzung eines robotergesteuerten Bewegungsphantoms. Dabei wurde erstmalig der Einfluss der Bewegung auf den Gesamtprozess (Bildgebung, Dosisberechnung und –messung) systematisch untersucht und bewertet. Dazu wurden unterschiedliche Bewegungsszenarien und Kompensationstechniken experimentell realisiert und die berechnete mit der gemessenen Dosis verglichen. Mit dem Bewegungsphantom konnte eine Validierung der Berechnungsmodelle zur Bestimmung der akkumulierten Dosis anhand von Messdaten durchgeführt werden. Die Ansteuerung mittels Roboter ermöglichte zudem eine unregelmäßige Bewegung des Phantoms basierend auf Patiententrajektorien. Bestehende Untersuchungen betrachteten ausschließlich die Erfassung der Bewegung im 4D CT oder bestimmten die akkumulierte Dosis ohne eine Bewegungserfassung (Cho and Craig, 2006; Mutaf and Brinkmann, 2008; Santhanam *et al.*, 2009).

Mit dem entwickelten Bewegungsphantom wurde der Einfluss von unregelmäßigen Trajektorien auf die Bewegungserfassung mittels 4D CT und IR-Überwachung untersucht. Dabei zeigte sich, dass nicht die maximale sondern die mittlere Bewegungsamplitude abgebildet wird. Während der Bildgebung und Bestrahlung sollte darum eine möglichst regelmäßige Atembewegung erfolgen. Die Reproduzierbarkeit der Atmung kann z. B. mit einer Visualisierung der Atemlinie oder verschiedenen Atemkommandos verbessert werden.

Anhand der experimentellen Phantomuntersuchung konnten die auf Basis der Patientendaten gefundenen Zusammenhänge und Einflussparameter auf die akkumulierte Dosis systematisch untersucht und bestätigt werden. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen weiterhin, dass der voxel- und modellbasierte Ansatz eine gute Näherung zu den Messungen liefern. Das voxelbasierte Modell stellt jedoch den erfolgversprechenderen Ansatz dar, um die akkumulierte Dosis auch im Patientenmodell zu bestimmen.

Der voxelbasierte Ansatz ist im Bestrahlungsplanungssystem implementiert und setzt die Erfassung eines 4D CTs voraus. Der modellbasierte Ansatz wurde im Rahmen der Arbeit in Matlab implementiert. Damit können für eigene Simulationen und Bewertungen verschiedene Parameter der Bewegung und Bestrahlungstechnik beliebig variiert werden, um wesentliche Einflussparameter zu bestimmen. Allerdings ist die modellbasierte Methode bedingt durch den Faltungsansatz in ihrer Genauigkeit limitiert.

Auf Basis der Phantomstudie konnten erstmals die einzelnen Arbeitsschritte detailliert analysiert werden.

Die Erkenntnisse aus dieser Arbeit erhöhen das Verständnis über die Auswirkung unterschiedlicher Bewegungsmuster auf die akkumulierte Dosis. Auf Basis der akkumulierten Dosisberechnung konnten verschiedene Kompensationsstrategien miteinander verglichen und das beste Konzept für die Patientenbehandlung ausgewählt werden. Von diesen Erkenntnissen würden vor allem Patienten profitieren, bei denen die Variation der Anatomie im Verhältnis zum Tumervolumen groß ist. Die voxelbasierte Dosisakkumulation bleibt derzeit auf den Einsatz in der Forschung beschränkt und bevor sie in den klinischen Ablauf integriert werden kann, ist eine weitere Überprüfung und Zertifizierung der bestehenden Forschungssysteme auf einer größeren Datenbasis notwendig.

7.2 Hinweise zur weiteren Themenbearbeitung

Eine Weiterentwicklung des MV Trackings (Verbesserung der Echtzeitfähigkeit) bietet das Potenzial, diese Technik für die Online-Überwachung der Bestrahlung anzuwenden. Die Nutzung der Trajektorien für eine dynamische Adaption der Bestrahlung zur Berücksichtigung von intrafraktionellen Bewegungen stellt ein weiteres Einsatzgebiet des MV Trackings dar.

Die Variation der Patientenanatomie im Thoraxbereich wird neben der atembedingten Bewegung auch durch die Bewegung des Herzens beeinflusst. Der Einfluss der kardialen Bewegung auf die Tumorbeweglichkeit wurde in dieser Arbeit nicht gesondert untersucht. Einen Ansatz dazu bieten die Beobachtung in Atemanhaltetechnik oder eine Analyse der Bewegungstrajektorien im Frequenzraum.

Bisher existieren keine Standards oder Empfehlungen für Algorithmen, die für die Bildrekonstruktion, Segmentierung, Bildregistrierung und Dosisakkumulation verwendet werden. Die Bildrekonstruktion kann mittels amplituden- oder zeitbasierter Triggerpunkte im Atemsignal erfolgen. Insbesondere für unregelmäßige Atemmuster wirkt sich der jeweils implementierte Sortieralgorithmus auf die Bildqualität der 4D CT-Studien aus. Für die Bildregistrierung stehen grauwert-basierte oder segment-basierte Algorithmen zur Verfügung, die die Deformation des Gewebes auf verschiedene Weise bestimmen. Die Auswirkung verschiedener Registrierungsalgorithmen

auf die Dosisakkumulation wurde bisher nicht untersucht. Die Entwicklung von Empfehlungen für die Verifikation der berechneten und gemessenen Dosis kann Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein. Ein Vorteil von einer standardisierten Vorgehensweise und einer einheitlichen Nomenklatur würde den Vergleich von Ergebnisse aus verschiedenen Institutionen erleichtern (Jaffray *et al.*, 2010).

Es gibt derzeit kein kommerzielles Planungssystem mit der Möglichkeit die akkumulierte Dosis zu berechnen, das für den klinischen Betrieb freigegeben ist. Eine Weiterentwicklung und Evaluierung der bestehenden Forschungssysteme ist vielversprechend und wird in Kooperationsarbeiten von der Industrie und den klinischen Anwendern angestrebt. Speziell für die Zielvolumina im Thoraxbereich sind interfraktionelle Änderungen zu beobachten, die mit den bisher entwickelten Algorithmen für die Segmentierung und Bildregistrierung noch nicht vollständig oder automatisch erkannt werden können: z. B. eine Schrumpfung der Tumormasse oder eine Ansammlung von Flüssigkeit in der Pleura. Die Qualität der Bildsegmentierung und -registrierung wird derzeit visuell durch den Strahlentherapeut überprüft. Diese Vorgehensweise ist durch die interindividuelle Variabilität mit Unsicherheiten behaftet. Neben der Genauigkeit der Dosisakkumulation wird die breite klinische Anwendung der Systeme durch den Arbeitsaufwand limitiert. Die Vorbereitung und Berechnung der akkumulierten Dosis und die sich anschließende dosimetrische Überprüfung ist derzeit sehr zeit- und personalintensiv.

Die Entwicklung eines deformierbaren Bewegungsphantoms bietet das Potenzial, die nicht-rigide Bildregistrierung mit unterschiedlichen Deformationsalgorithmen und die voxelbasierte Methode auf ihre Genauigkeit zu überprüfen.

Eine weiterführende Fragestellung ist die biologische Interpretation der physikalisch akkumulierten Dosis. Neben der Gewebedeformation ist dabei auch die strahlenbiologische Empfindlichkeit der einzelnen Voxel während der Bestrahlungsplanung zu berücksichtigen. Erste Lösungsansätze liefert Jaffray *et al.* (Jaffray *et al.*, 2010).

8 Literaturverzeichnis

- Alasti H, Cho Y B, Vandermeer A D, Abbas A, Norrlinger B, Shubbar S and Bezjak A 2006 A novel four-dimensional radiotherapy method for lung cancer: imaging, treatment planning and delivery *Phys Med Biol* **51** 3251-67
- Aoki Y, Akanuma A, Karasawa K, Sakata K, Nakagawa K, Muta N, Onogi Y and Iio M 1987 An integrated radiotherapy treatment system and its clinical application *Radiat Med* **5** 131-41
- Baier K and Meyer J 2005 Fast image acquisition and processing on a TV camera-based portal imaging system *Z. Med. Phys.* **15** 1-4
- Baier K, Wilbert J, Richter A, Guckenberger M and M. F 2007 Online-Erfassung des Bestrahlungsfeldes während der Behandlung. In: *13. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie*, (Hannover: Strahlentherapie und Onkologie)
- Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, McAuley K B, Oldham M and Schreiner L J 2010 Polymer gel dosimetry *Phys Med Biol* **55** R1-63
- Bale R J, Lottersberger C, Vogele M, Prassl A, Czermak B, Dessl A, Sweeney R A, Waldenberger P and Jaschke W 2002 A novel vacuum device for extremity immobilisation during digital angiography: preliminary clinical experiences *Eur Radiol* **12** 2890-4
- Balter J M, Wright J N, Newell L J, Friemel B, Dimmer S, Cheng Y, Wong J, Vertatschitsch E and Mate T P 2005 Accuracy of a wireless localization system for radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **61** 933-7
- Beddar A S, Kainz K, Briere T M, Tsunashima Y, Pan T, Prado K, Mohan R, Gillin M and Krishnan S 2007 Correlation between internal fiducial tumor motion and external marker motion for liver tumors imaged with 4D-CT *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67** 630-8
- Berbeco R I, Mostafavi H, Sharp G C and Jiang S B 2005a Towards fluoroscopic respiratory gating for lung tumours without radiopaque markers *Phys Med Biol* **50** 4481-90
- Berbeco R I, Nishioka S, Shirato H, Chen G T and Jiang S B 2005b Residual motion of lung tumours in gated radiotherapy with external respiratory surrogates *Phys Med Biol* **50** 3655-67
- Booth J T and Zavgorodni S F 2001 Modelling the dosimetric consequences of organ motion at CT imaging on radiotherapy treatment planning *Phys Med Biol* **46** 1369-77

- Bortfeld T, Burkelbach J, Boesecke R and Schlegel W 1990 Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy *Phys Med Biol* **35** 1423-34
- Bosmans G, van Baardwijk A, Dekker A, Ollers M, Boersma L, Minken A, Lambin P and De Ruyscher D 2006 Intra-patient variability of tumor volume and tumor motion during conventionally fractionated radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66** 748-53
- Brahme A 1984 Dosimetric precision requirements in radiation therapy *Acta Radiol Oncol* **23** 379-91
- Brahme A 1987 Design principles and clinical possibilities with a new generation of radiation therapy equipment. A review *Acta Oncol* **26** 403-12
- Brahme A, Roos J E and Lax I 1982 Solution of an integral equation encountered in rotation therapy *Phys Med Biol* **27** 1221-9
- Bratengeier K, Oechsner M, Gainey M and Flentje M 2009 Remarks on reporting and recording consistent with the ICRU reference dose *Radiat Oncol* **4** 44
- Britton K R, Starkschall G, Tucker S L, Pan T, Nelson C, Chang J Y, Cox J D, Mohan R and Komaki R 2007 Assessment of gross tumor volume regression and motion changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer as measured by four-dimensional computed tomography *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68** 1036-46
- Byhardt R W, Cox J D, Hornburg A and Liermann G 1978 Weekly localization films and detection of field placement errors *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **4** 881-7
- Chan T C, Tsitsiklis J N and Bortfeld T 2009 Optimal margin and edge-enhanced intensity maps in the presence of motion and uncertainty *Phys Med Biol* **55** 515-33
- Cho B C and Craig T 2006 More optimal dose distributions for moving lung tumours: a planning study *Radiother Oncol* **79** 122-30
- Chopra S, Dinshaw K A, Kamble R and Sarin R 2006 Breast movement during normal and deep breathing, respiratory training and set up errors: implications for external beam partial breast irradiation *Br J Radiol* **79** 766-73
- Crook J M, Raymond Y, Salhani D, Yang H and Esche B 1995 Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers *Radiother Oncol* **37** 35-42
- D'Souza W D, Naqvi S A and Yu C X 2005 Real-time intra-fraction-motion tracking using the treatment couch: a feasibility study *Phys Med Biol* **50** 4021-33
- de Boer H C, van Sornsens de Koste J R, Senan S, Visser A G and Heijmen B J 2001 Analysis and reduction of 3D systematic and random setup errors during the simulation and treatment of lung cancer patients with CT-based external beam radiotherapy dose planning *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **49** 857-68

- de Koste J R, Lagerwaard F J, de Boer H C, Nijssen-Visser M R and Senan S 2003 Are multiple CT scans required for planning curative radiotherapy in lung tumors of the lower lobe? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **55** 1394-9
- de Pooter J A, Wunderink W, Mendez Romero A, Storchi P R and Heijmen B J 2007 PTV dose prescription strategies for SBRT of metastatic liver tumours *Radiother Oncol* **85** 260-6
- Dietrich L 2005 Berücksichtigung von inter- und intrafraktionellen Organbewegungen in der adaptiven Strahlentherapie. In: *Naturwissenschaftlich - Mathematischen Gesamtfakultät*, (Heidelberg: Ruprecht - Karls - Universität)
- Ding C, Li X, Huq M S, Saw C B, Heron D E and Yue N J 2007 The effect of respiratory cycle and radiation beam-on timing on the dose distribution of free-breathing breast treatment using dynamic IMRT *Med Phys* **34** 3500-9
- Drzymala R E, Mohan R, Brewster L, Chu J, Goitein M, Harms W and Urie M 1991 Dose-volume histograms *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21** 71-8
- Ekberg L, Holmberg O, Wittgren L, Bjelkengren G and Landberg T 1998 What margins should be added to the clinical target volume in radiotherapy treatment planning for lung cancer? *Radiother Oncol* **48** 71-7
- Engelsman M, Sharp G C, Bortfeld T, Onimaru R and Shirato H 2005 How much margin reduction is possible through gating or breath hold? *Phys Med Biol* **50** 477-90
- Feng M, Kong F M, Gross M, Fernando S, Hayman J A and Ten Haken R K 2009 Using fluorodeoxyglucose positron emission tomography to assess tumor volume during radiotherapy for non-small-cell lung cancer and its potential impact on adaptive dose escalation and normal tissue sparing *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **73** 1228-34
- Ford E C, Mageras G S, Yorke E and Ling C C 2003 Respiration-correlated spiral CT: a method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning *Med Phys* **30** 88-97
- Fowler J F, Welsh J S and Howard S P 2004 Loss of biological effect in prolonged fraction delivery *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **59** 242-9
- Fox J, Ford E, Redmond K, Zhou J, Wong J and Song D Y 2009 Quantification of tumor volume changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **74** 341-8
- Fry D W, R-Shersby-Harvie R B and et al. 1948 A traveling-wave linear accelerator for 4-MeV. electrons *Nature* **162** 859-61
- Geise R A and McCullough E C 1977 The use of CT scanners in megavoltage photon-beam therapy planning *Radiology* **124** 133-41
- George R, Chung T D, Vedam S S, Ramakrishnan V, Mohan R, Weiss E and Keall P J 2006 Audio-visual biofeedback for respiratory-gated radiotherapy: impact of audio instruction and audio-visual biofeedback on respiratory-gated radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **65** 924-33

- George R, Keall P J, Kini V R, Vedam S S, Siebers J V, Wu Q, Lauterbach M H, Arthur D W and Mohan R 2003 Quantifying the effect of intrafraction motion during breast IMRT planning and dose delivery *Med Phys* **30** 552-62
- Gillham C, Zips D, Ponisch F, Evers C, Enghardt W, Abolmaali N, Zophel K, Appold S, Holscher T, Steinbach J, Kotzerke J, Herrmann T and Baumann M 2008 Additional PET/CT in week 5-6 of radiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer as a means of dose escalation planning? *Radiother Oncol* **88** 335-41
- Guckenberger M, Baier K, Polat B, Richter A, Krieger T, Wilbert J, Mueller G and Flentje M 2010 Dose-response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy *Radiother Oncol* **97** 65-70
- Guckenberger M, Krieger T, Richter A, Baier K, Wilbert J, Sweeney R A and Flentje M 2009 Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy *Radiother Oncol* **91** 288-95
- Guckenberger M, Weininger M, Wilbert J, Richter A, Baier K, Krieger T, Polat B and Flentje M 2007a Influence of retrospective sorting on image quality in respiratory correlated computed tomography *Radiother Oncol* **85** 223-31
- Guckenberger M, Wilbert J, Meyer J, Baier K, Richter A and Flentje M 2007b Is a single respiratory correlated 4D-CT study sufficient for evaluation of breathing motion? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67** 1352-9
- Guckenberger M, Wilbert J, Richter A, Baier K and Flentje M 2010 Potential of adaptive radiotherapy to escalate the irradiation dose in combined radiochemotherapy of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **accepted**
- Han Y, Shin E H, Huh S J, Lee J E and Park W 2006 Interfractional dose variation during intensity-modulated radiation therapy for cervical cancer assessed by weekly CT evaluation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **65** 617-23
- Haus A G, Pinsky S M and Marks J E 1970 A technique for imaging patient treatment area during a therapeutic radiation exposure *Radiology* **97** 653-6
- Henkelman R M and Mah K 1982 How important is breathing in radiation therapy of the thorax? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **8** 2005-10
- Herman M G 2005 Clinical use of electronic portal imaging *Semin Radiat Oncol* **15** 157-67
- Holloway A F 1958 A localising device for a rotating cobalt therapy unit *Br J Radiol* **31** 227
- Holupka E J, Kaplan I D, Burdette E C and Svensson G K 1996 Ultrasound image fusion for external beam radiotherapy for prostate cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **35** 975-84
- Hounsfield G N 1973 Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system *Br J Radiol* **46** 1016-22

- Hsu A, Miller N R, Evans P M, Bamber J C and Webb S 2005 Feasibility of using ultrasound for real-time tracking during radiotherapy *Med Phys* **32** 1500-12
- ICRU50 1993 Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. (Washington DC: Bethesda, MD, USA)
- ICRU62 1999 Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). (International Commission on Radiological Units and Measurements: Bethesda, MD, USA)
- Jaffray D A, Lindsay P E, Brock K K, Deasy J O and Tome W A 2010 Accurate accumulation of dose for improved understanding of radiation effects in normal tissue *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **76** S135-9
- Jaffray D A, Siewerdsen J H, Wong J W and Martinez A A 2002 Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **53** 1337-49
- Jiang R, Barnett R B, Chow J C and Chen J Z 2007 The use of spatial dose gradients and probability density function to evaluate the effect of internal organ motion for prostate IMRT treatment planning *Phys Med Biol* **52** 1469-84
- Jiang S B, Pope C, Al Jarrah K M, Kung J H, Bortfeld T and Chen G T 2003 An experimental investigation on intra-fractional organ motion effects in lung IMRT treatments *Phys Med Biol* **48** 1773-84
- Jiang S B, Wolfgang J and Mageras G S 2008 Quality assurance challenges for motion-adaptive radiation therapy: gating, breath holding, and four-dimensional computed tomography *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **71** S103-7
- Jin J Y and Yin F F 2005 Time delay measurement for linac based treatment delivery in synchronized respiratory gating radiotherapy *Med Phys* **32** 1293-6
- Juhler-Nottrup T, Korreman S S, Pedersen A N, Persson G F, Aarup L R, Nystrom H, Olsen M, Tarnavski N and Specht L 2008 Interfractional changes in tumour volume and position during entire radiotherapy courses for lung cancer with respiratory gating and image guidance *Acta Oncol* **47** 1406-13
- Kalender W A, Rienmuller R, Seissler W, Behr J, Welke M and Fichte H 1990 Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT *Radiology* **175** 265-8
- Kashani R, Lam K, Litzenberg D and Balter J 2007 Technical note: a deformable phantom for dynamic modeling in radiation therapy *Med Phys* **34** 199-201
- Kaus M R, Brock K K, Pekar V, Dawson L A, Nichol A M and Jaffray D A 2007 Assessment of a model-based deformable image registration approach for radiation therapy planning *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68** 572-80
- Keall P J, Joshi S, Vedam S S, Siebers J V, Kini V R and Mohan R 2005 Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking *Med Phys* **32** 942-51
- Keall P J, Kini V R, Vedam S S and Mohan R 2001 Motion adaptive x-ray therapy: a feasibility study *Phys Med Biol* **46** 1-10

- Keall P J, Mageras G S, Balter J M, Emery R S, Forster K M, Jiang S B, Kapatoes J M, Low D A, Murphy M J, Murray B R, Ramsey C R, Van Herk M B, Vedam S S, Wong J W and Yorke E 2006 The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76 *Med Phys* **33** 3874-900
- Kinoshita R, Shimizu S, Taguchi H, Katoh N, Fujino M, Onimaru R, Aoyama H, Katoh F, Omatsu T, Ishikawa M and Shirato H 2008 Three-dimensional intrafractional motion of breast during tangential breast irradiation monitored with high-sampling frequency using a real-time tumor-tracking radiotherapy system *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70** 931-4
- Kubo H D and Hill B C 1996 Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study *Phys Med Biol* **41** 83-91
- Kubo H D, Len P M, Minohara S and Mostafavi H 2000 Breathing-synchronized radiotherapy program at the University of California Davis Cancer Center *Med Phys* **27** 346-53
- Kupelian P A, Komaki R and Allen P 1996 Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **36** 607-13
- Lam K L and Ten Haken R K 1991 Improvement of precision in spatial localization of radio-opaque markers using the two-film technique *Med Phys* **18** 1126-31
- Lam W C, Partowmah M, Lee D J, Wharam M D and Lam K S 1987 On-line measurement of field placement errors in external beam radiotherapy *Br J Radiol* **60** 361-5
- Langen K M and Jones D T 2001 Organ motion and its management *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **50** 265-78
- Lattanzi J, McNeeley S, Pinover W, Horwitz E, Das I, Schultheiss T E and Hanks G E 1999 A comparison of daily CT localization to a daily ultrasound-based system in prostate cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **43** 719-25
- Lax I, Blomgren H, Naslund I and Svanstrom R 1994 Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects *Acta Oncol* **33** 677-83
- Leong J 1987 Implementation of random positioning error in computerised radiation treatment planning systems as a result of fractionation *Phys Med Biol* **32** 327-34
- Liu Q, McDermott P and Burmeister J 2007 Effect of respiratory motion on the delivery of breast radiotherapy using SMLC intensity modulation *Med Phys* **34** 347-51
- Lu H M, Cash E, Chen M H, Chin L, Manning W J, Harris J and Bornstein B 2000 Reduction of cardiac volume in left-breast treatment fields by respiratory maneuvers: a CT study *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47** 895-904
- Lu W, Chen M L, Olivera G H, Ruchala K J and Mackie T R 2004 Fast free-form deformable registration via calculus of variations *Phys Med Biol* **49** 3067-87
- Lujan A E, Larsen E W, Balter J M and Ten Haken R K 1999 A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations *Med Phys* **26** 715-20

- Mackie T R, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy J O, Yang J, Paliwal B and Kinsella T 1993 Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy *Med Phys* **20** 1709-19
- McCall K C and Jeraj R 2007 Dual-component model of respiratory motion based on the periodic autoregressive moving average (periodic ARMA) method *Phys Med Biol* **52** 3455-66
- McCarter S D and Beckham W A 2000 Evaluation of the validity of a convolution method for incorporating tumour movement and set-up variations into the radiotherapy treatment planning system *Phys Med Biol* **45** 923-31
- McGurk R, Seco J, Riboldi M, Wolfgang J, Segars P and Paganetti H 2010 Extension of the NCAT phantom for the investigation of intra-fraction respiratory motion in IMRT using 4D Monte Carlo *Phys Med Biol* **55** 1475-90
- Metcalf P, Kron T and Hoban P 2007 *The Physics of Radiotherapy, X-Rays and Electrons* (Madison: Medical Physics Publishing)
- Meyer J, Richter A, Baier K, Wilbert J, Guckenberger M and Flentje M 2006 Tracking moving objects with megavoltage portal imaging: a feasibility study *Med Phys* **33** 1275-80
- Meyer J, Wilbert J, Baier K, Guckenberger M, Richter A, Sauer O and Flentje M 2007 Positioning accuracy of cone-beam computed tomography in combination with a HexaPOD robot treatment table *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67** 1220-8
- Midgley S, Millar R M and Dudson J 1998 A feasibility study for megavoltage cone beam CT using a commercial EPID *Phys Med Biol* **43** 155-69
- Minohara S, Kanai T, Endo M, Noda K and Kanazawa M 2000 Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47** 1097-103
- Mutaf Y D and Brinkmann D H 2008 Optimization of internal margin to account for dosimetric effects of respiratory motion *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70** 1561-70
- Neicu T, Shirato H, Seppenwoolde Y and Jiang S B 2003 Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): average tumour trajectory for lung patients *Phys Med Biol* **48** 587-98
- Nevinny-Stickel M, Sweeney R A, Bale R J, Posch A, Auberger T and Lukas P 2004 Reproducibility of patient positioning for fractionated extracranial stereotactic radiotherapy using a double-vacuum technique *Strahlenther Onkol* **180** 117-22
- Ohara K, Okumura T, Akisada M, Inada T, Mori T, Yokota H and Calaguas M J 1989 Irradiation synchronized with respiration gate *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **17** 853-7
- Parker R P, Hobday P A and Cassell K J 1979 The direct use of CT numbers in radiotherapy dosage calculations for inhomogeneous media *Phys Med Biol* **24** 802-9

- Polat B, Guenther I, Wilbert J, Goebel J, Sweeney R A, Flentje M and Guckenberger M 2008 Intra-fractional uncertainties in image-guided intensity-modulated radiotherapy (IMRT) of prostate cancer *Strahlenther Onkol* **184** 668-73
- Price G J, Sharrock P J, Marchant T E, Parkhurst J M, Burton D, Jain P, Price P and Moore C J 2009 An analysis of breast motion using high-frequency, dense surface points captured by an optical sensor during radiotherapy treatment delivery *Phys Med Biol* **54** 6515-33
- Remmert G, Biederer J, Lohberger F, Fabel M and Hartmann G H 2007 Four-dimensional magnetic resonance imaging for the determination of tumour movement and its evaluation using a dynamic porcine lung phantom *Phys Med Biol* **52** N401-15
- Richter A, Baier K, Meyer J, Wilbert J, Krieger T, Flentje M and Guckenberger M 2008a Influence of increased target dose inhomogeneity on margins for breathing motion compensation in conformal stereotactic body radiotherapy *BMC Med Phys* **8** 5
- Richter A, Hu Q, Steglich D, Baier K, Wilbert J, Guckenberger M and Flentje M 2008b Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation *Radiat Oncol* **3** 42
- Richter A, Sweeney R, Baier K, Flentje M and Guckenberger M 2009 Effect of breathing motion in radiotherapy of breast cancer: 4D dose calculation and motion tracking via EPID *Strahlenther Onkol* **185** 425-30
- Richter A, Wilbert J, Baier K, Flentje M and Guckenberger M 2010 Feasibility study for markerless tracking of lung tumors in stereotactic body radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **78** 618-27
- Richter A, Wilbert J, Guckenberger M, Baier K, Meyer J and M. F 2006 Ein System zum Monitoring von intrafraktionellen Patientenbewegungen. In: *12. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie*, (Dresden: Strahlentherapie und Onkologie)
- Rietzel E and Chen G T 2006 Improving retrospective sorting of 4D computed tomography data *Med Phys* **33** 377-9
- Rietzel E, Chen G T, Choi N C and Willet C G 2005 Four-dimensional image-based treatment planning: Target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **61** 1535-50
- Rietzel E, Liu A K, Doppke K P, Wolfgang J A, Chen A B, Chen G T and Choi N C 2006 Design of 4D treatment planning target volumes *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66** 287-95
- Roentgen W C 1896 On A New Kind Of Rays *Science* **3** 227-31
- Roeske J C, Forman J D, Mesina C F, He T, Pelizzari C A, Fontenla E, Vijayakumar S and Chen G T 1995 Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **33** 1321-9

- Rogus R D, Stern R L and Kubo H D 1999 Accuracy of a photogrammetry-based patient positioning and monitoring system for radiation therapy *Med Phys* **26** 721-8
- Ross C S, Hussey D H, Pennington E C, Stanford W and Doornbos J F 1990 Analysis of movement of intrathoracic neoplasms using ultrafast computerized tomography *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **18** 671-7
- RTOG, NSABP and 2006 PROTOCOL 0413, A Randomized Phase III Study of Conventional Whole Breast Irradiation (WBI) Versus Partial Breast Irradiation (PBI) for Women with Stage 0, I, or II Breast Cancer - Report Nr. 47. (Philadelphia: RTOG) p 108
- Ruchala K J, Olivera G H, Schloesser E A and Mackie T R 1999 Megavoltage CT on a tomotherapy system *Phys Med Biol* **44** 2597-621
- Sack H and Thesen N 1998 *Bestrahlungsplanung* (Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag)
- Sagel S S, Weiss E S, Gillard R G, Hounsfield G N, Jost G T, Stanley R J and Ter-Pogossian M M 1977 Gated computed tomography of the human heart *Invest Radiol* **12** 563-6
- Santhanam A, Willoughby T R, Meeks S L, Rolland J P and Kupelian P A 2009 Modeling simulation and visualization of conformal 3D lung tumor dosimetry *Phys Med Biol* **54** 6165-80
- Scherer E and Sack H 1996 *Strahlentherapie - Radiologische Onkologie*: Springer-Verlag)
- Schild S E, Casale H E and Bellefontaine L P 1993 Movements of the prostate due to rectal and bladder distension: implications for radiotherapy *Med Dosim* **18** 13-5
- Schweikard A, Shiomi H and Adler J 2005 Respiration tracking in radiosurgery without fiducials *Int J Med Robot* **1** 19-27
- Segars 2001 Development of a new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom. In: The University of North Carolina)
- Seiler P G, Blattmann H, Kirsch S, Muench R K and Schilling C 2000 A novel tracking technique for the continuous precise measurement of tumour positions in conformal radiotherapy *Phys Med Biol* **45** N103-10
- Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, Lebesque J V and Miyasaka K 2002 Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **53** 822-34
- Serban M, Heath E, Stroian G, Collins D L and Seuntjens J 2008 A deformable phantom for 4D radiotherapy verification: design and image registration evaluation *Med Phys* **35** 1094-102

- Shirato H, Suzuki K, Sharp G C, Fujita K, Onimaru R, Fujino M, Kato N, Osaka Y, Kinoshita R, Taguchi H, Onodera S and Miyasaka K 2006 Speed and amplitude of lung tumor motion precisely detected in four-dimensional setup and in real-time tumor-tracking radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **64** 1229-36
- Siker M L, Tome W A and Mehta M P 2006 Tumor volume changes on serial imaging with megavoltage CT for non-small-cell lung cancer during intensity-modulated radiotherapy: how reliable, consistent, and meaningful is the effect? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66** 135-41
- Sofia J W 1979 Computer controlled, multileaf collimator for rotational radiation therapy *AJR Am J Roentgenol* **133** 956-7
- Sonke J J, Lebesque J and van Herk M 2008 Variability of four-dimensional computed tomography patient models *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70** 590-8
- Storchi P R, van Battum L J and Woudstra E 1999 Calculation of a pencil beam kernel from measured photon beam data *Phys Med Biol* **44** 2917-28
- Suh Y, Dieterich S and Keall P J 2007 Geometric uncertainty of 2D projection imaging in monitoring 3D tumor motion *Phys Med Biol* **52** 3439-54
- Sweeney R A, Vogeleson M, Wegmayr A, Lukas P and Auberger T 2004 The patient positioning concept for the planned MedAustron centre *Radiother Oncol* **73** Suppl 2 S64-7
- Swindell W, Simpson R G, Oleson J R, Chen C T and Grubbs E A 1983 Computed tomography with a linear accelerator with radiotherapy applications *Med Phys* **10** 416-20
- Tada T, Minakuchi K, Fujioka T, Sakurai M, Koda M, Kawase I, Nakajima T, Nishioka M, Tonai T and Kozuka T 1998 Lung cancer: intermittent irradiation synchronized with respiratory motion--results of a pilot study *Radiology* **207** 779-83
- Ten Haken R K, Forman J D, Heimburger D K, Gerhardsson A, McShan D L, Perez-Tamayo C, Schoepel S L and Lichter A S 1991 Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **20** 1317-24
- Thilmann C, Haring P, Thilmann L, Unkelbach J, Rhein B, Nill S, Huber P, Janisch E, Thieke C and Debus J 2006 The influence of breathing motion on intensity modulated radiotherapy in the step-and-shoot technique: phantom measurements for irradiation of superficial target volumes *Phys Med Biol* **51** N117-26
- Tsujii H, Bagshaw M A, Smith A R, von Essen C F, Mettler F A and Kligerman M M 1980 Localization of structures for pion radiotherapy by computerized tomography and orthodiagraphic projection *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **6** 319-25
- Van Dyk J, Keane T J and Rider W D 1982 Lung density as measured by computerized tomography: implications for radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **8** 1363-72

- van Herk M 2004 Errors and margins in radiotherapy *Semin Radiat Oncol* **14** 52-64
- van Herk M, Scheider C, Sonke J, Damen E and DeJaeger K 2002 Respiration-correlated CT of lung cancer patients *Radiother. Oncol.* **64 (Supplement 1)** 80-1
- Vandermeer A D, Alasti H, Cho Y B and Norrlinger B 2007 Investigation of the dosimetric effect of respiratory motion using four-dimensional weighted radiotherapy *Phys Med Biol* **52** 4427-48
- Vedam S S, Keall P J, Docef A, Todor D A, Kini V R and Mohan R 2004 Predicting respiratory motion for four-dimensional radiotherapy *Med Phys* **31** 2274-83
- Vedam S S, Keall P J, Kini V R and Mohan R 2001 Determining parameters for respiration-gated radiotherapy *Med Phys* **28** 2139-46
- Vedam S S, Keall P J, Kini V R, Mostafavi H, Shukla H P and Mohan R 2003 Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal *Phys Med Biol* **48** 45-62
- Webb S 1991 Optimization of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing: 2. Inclusion of scatter in the 2D technique *Phys Med Biol* **36** 1227-37
- Webb S 2006 Motion effects in (intensity modulated) radiation therapy: a review *Phys Med Biol* **51** R403-25
- Webb S and Nahum A E 1993 A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density *Phys Med Biol* **38** 653-66
- Wertz H, Lohr F, Dobler B, Mai S, Welzel G, Boda-Heggemann J and Wenz F 2007 Dosimetric consequences of a translational isocenter correction based on image guidance for intensity modulated radiotherapy (IMRT) of the prostate *Phys Med Biol* **52** 5655-65
- Westbrook C, Gildersleve J and Yarnold J 1991 Quality assurance in daily treatment procedure: patient movement during tangential fields treatment *Radiother Oncol* **22** 299-303
- Wijesooriya K, Bartee C, Siebers J V, Vedam S S and Keall P J 2005 Determination of maximum leaf velocity and acceleration of a dynamic multileaf collimator: implications for 4D radiotherapy *Med Phys* **32** 932-41
- Wilbert J, Baier K, Guckenberger M and M. F 2007 Ein Programm zur Modifikation von externen Atemsignalen zur retrospektiven Rekonstruktion von 4D-CT-Studien. In: *13. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie*, (Hannover: Strahlentherapie und Onkologie)
- Wilbert J, Meyer J, Baier K, Guckenberger M, Herrmann C, Hess R, Janka C, Ma L, Mersebach T, Richter A, Roth M, Schilling K and Flentje M 2008 Tumor tracking and motion compensation with an adaptive tumor tracking system (ATTs): system description and prototype testing *Med Phys* **35** 3911-21
- Witte M G, van der Geer J, Schneider C, Lebesque J V and van Herk M 2004 The effects of target size and tissue density on the minimum margin required for random errors *Med Phys* **31** 3068-79

- Woltring H J 1976 Calibration and measurement in 3-dimensional monitoring of human motion by optoelectronic means. II. Experimental results and discussion *Biotelemetry* **3** 65-97
- Wong J W, Sharpe M B, Jaffray D A, Kini V R, Robertson J M, Stromberg J S and Martinez A A 1999 The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **44** 911-9
- Yan D, Jaffray D A and Wong J W 1999 A model to accumulate fractionated dose in a deforming organ *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **44** 665-75
- Yue N J, Li X, Beriwal S, Heron D E, Sontag M R and Huq M S 2007 The intrafraction motion induced dosimetric impacts in breast 3D radiation treatment: a 4DCT based study *Med Phys* **34** 2789-800
- Zhang G, Jiang Z, Shepard D, Zhang B and Yu C 2006 Direct aperture optimization of breast IMRT and the dosimetric impact of respiration motion *Phys Med Biol* **51** N357-69
- Zhang X, Dong L, Lee A K, Cox J D, Kuban D A, Zhu R X, Wang X, Li Y, Newhauser W D, Gillin M and Mohan R 2007 Effect of anatomic motion on proton therapy dose distributions in prostate cancer treatment *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67** 620-9

9 Anhang: Zahlenwerte

Tabelle 9.1 Dosisänderung im Tumorsurrogat bei Bewegung – ohne Kompensation (Szenario II)

			Dosismessung					Voxelbasierte Dosisberechnung					Modellbasierte Dosisberechnung				
A _{Mean} in mm	A _{Max} in mm		D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %	D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %	D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %
Sinus-Trajektorien																	
1	28	28	-23,7	-26,6	-13,6	-2,6	-1,9	-23,8	-23,7	-17,0	-8,4	-3,3	-32,5	-34,3	-24,8	-9,5	-7,3
2	22	22	-22,4	-23,8	-9,6	-1,3	-0,3	-29,3	-23,6	-10,5	-0,8	-1,3	-30,0	-32,0	-17,0	-2,5	-1,6
3	14	14	-20,5	-19,5	-6,5	-2,4	-1,5	-11,1	-2,4	-0,1	1,1	0,3	-26,3	-27,3	-9,3	-0,5	-0,4
4	7	7	-10,8	-11,3	-3,5	-2,2	-0,8	-1,6	1,1	0,6	0,4	0,7	-13,8	-11,6	-2,1	-0,1	-0,1
5	3	3	-12,7	-6,9	-3,7	-3,3	-2,1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-3,8	-2,3	-0,3	-0,1	0,0
Cosinus ²ⁿ -Trajektorien																	
1	28	28	-26,4	-28,1	-12,6	-3,8	-1,7	-33,8	-35,3	-18,2	-15,1	-4,1	-48,8	-40,7	-21,1	-14,4	-7,3
2	22	22	-22,1	-19,8	-8,2	-1,7	-1,9	-19,6	-19,7	-8,3	-2,2	-1,0	-26,3	-27,6	-15,0	-10,4	-1,7
3	14	14	-17,8	-16,0	-4,9	-1,3	-1,9	-12,4	-10,8	-4,0	-0,4	-0,5	-22,5	-23,3	-8,4	-1,2	-0,4
4	7	7	-3,9	-6,0	-0,7	0,8	0,8	-1,2	-0,9	0,6	1,0	0,9	-15,0	-12,8	-2,1	-0,1	-0,1
5	3	3	0,4	-0,8	-0,9	-1,3	-1,5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-3,8	-2,3	-0,3	-0,1	0,0
Patienten-Trajektorien																	
1	6	8	4,8	4,6	1,0	0,0	-0,2	1,7	0,7	0,8	0,4	0,7	-15,0	-12,8	-2,7	-0,1	-0,1
2	8	11	0,3	2,9	0,5	0,0	0,0	-4,7	1,8	1,8	1,5	1,8	-15,0	-11,6	-2,3	-0,1	-0,1
3	10	14	-14,5	-11,7	-2,6	-0,2	-1,6	-19,5	-3,3	-0,3	1,4	0,8	-21,3	-20,3	-6,1	-0,2	-0,2
4	13	18	-1,2	-1,0	-0,5	0,5	0,0	-8,3	-6,1	-1,9	-0,4	-0,6	-18,8	-17,4	-5,3	-0,4	-0,2
5	17	26	-17,1	-14,7	-5,0	-0,5	0,2	-21,8	-18,2	-3,9	-0,9	-0,6	-27,5	-29,1	-14,4	-3,2	-1,9
Modulierte Sinus-Trajektorien																	
1	23	31	-19,9	-19,7	-8,8	-2,4	-1,8	-22,1	-20,0	-10,8	-4,7	-1,4	-30,0	-32,6	-20,5	-9,4	-7,9
2	23	34	-22,8	-20,6	-8,8	-1,7	-1,6	-25,7	-24,6	-11,1	-3,5	-1,8	-31,3	-33,1	-22,3	-9,8	-7,8
3	23	27	-23,1	-22,3	-9,7	-1,6	-1,8	-25,4	-23,4	-10,8	-3,4	-0,6	-31,3	-32,6	-20,0	-5,2	-3,5
Dosisänderung insgesamt																	
MW			-14,1	-13,4	-5,5	-1,4	-1,1	-16,2	-13,0	-5,7	-2,0	-0,5	-22,9	-22,4	-10,8	-3,8	-2,3
STD			10,0	10,2	4,5	1,3	0,9	10,9	11,8	6,6	4,2	1,6	11,0	11,5	8,6	4,8	3,1

Tabelle 9.2 Dosisänderung im Tumorsurrogat mit Kompensation - ITV Konzept (Szenario III)

			Dosismessung					Voxelbasierte Dosisberechnung					Modellbasierte Dosisberechnung				
A _{Mean} in mm	A _{Max} in mm		D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %	D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %	D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %
Sinus-Trajektorien																	
1	28	28	18,3	7,6	1,9	-0,3	1,2	10,5	11,6	5,5	2,5	3,0	17,5	11,6	2,0	-0,3	-0,3
2	22	22	13,0	6,9	1,6	-0,3	1,7	11,1	11,0	5,1	2,3	2,2	18,8	12,8	2,1	-0,2	-0,2
3	14	14	13,0	6,4	0,9	-0,8	-1,0	11,2	11,8	2,6	2,8	3,1	16,3	11,6	2,0	-0,2	-0,2
4	7	7	10,6	5,2	0,2	-1,3	1,0	10,1	9,2	4,5	2,9	3,0	15,0	10,5	1,8	-0,1	-0,1
5	3	3	8,7	3,5	-0,7	-2,4	-1,0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	10,0	7,0	1,2	-0,1	-0,1
Cosinus ²ⁿ -Trajektorien																	
1	28	28	21,4	11,5	4,5	1,8	2,0	9,7	9,1	3,1	0,5	0,9	17,5	11,6	2,0	-0,3	-0,2
2	22	22	15,3	10,5	4,2	1,9	2,4	12,8	12,7	6,2	2,5	3,5	17,5	12,8	2,1	-0,3	-0,2
3	14	14	18,7	9,7	3,8	1,8	2,0	9,9	9,5	4,2	0,9	1,9	16,3	11,6	1,9	-0,2	-0,2
4	7	7	14,1	7,6	2,8	1,0	1,2	8,1	7,2	3,7	1,5	2,2	13,8	9,3	1,7	-0,1	-0,1
5	3	3	9,0	3,8	0,0	1,3	-1,2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	10,0	8,1	1,3	-0,1	0,0
Patienten-Trajektorien																	
1	6	8	22,4	16,5	3,6	1,1	0,7	8,2	7,1	3,2	1,3	1,9	16,3	11,6	1,9	-0,1	-0,1
2	8	11	23,3	18,2	4,3	1,4	0,9	11,9	10,5	5,4	2,7	3,5	20,0	14,0	2,4	-0,1	-0,1
3	10	14	8,0	7,5	3,3	2,6	1,4	11,3	10,2	4,7	3,0	2,9	20,0	14,0	2,3	-0,1	-0,1
4	13	18	26,3	18,9	3,3	0,9	0,5	10,6	9,4	4,2	1,3	2,1	22,5	15,1	2,6	-0,1	-0,1
5	17	26	8,5	7,0	3,8	3,2	2,0	9,9	9,6	4,0	1,1	2,1	21,3	15,1	2,6	-0,1	-0,1
Modulierte Sinus-Trajektorien																	
1	23	31	9,6	8,5	4,3	3,2	1,8	12,1	11,8	6,0	3,2	3,3	20,0	14,0	2,5	-0,2	-0,2
2	23	34	11,7	9,8	5,0	3,9	2,7	11,4	11,3	5,3	2,2	3,0	22,5	15,1	2,7	-0,2	-0,1
3	23	27	11,4	9,3	4,5	3,0	2,0	11,3	12,1	6,5	3,2	4,2	20,0	14,0	2,4	-0,2	-0,2
Dosisänderung insgesamt																	
MW			14,6	9,4	2,9	1,2	1,1	10,6	10,3	4,6	2,1	2,7	17,5	12,2	2,1	-0,2	-0,1
STD			5,8	4,5	1,8	1,7	1,2	1,3	1,7	1,2	0,9	0,8	3,7	2,4	0,4	0,1	0,1

Tabelle 9.3 Dosisänderung im Tumorsurrogat mit Kompensation - OPT Konzept (Szenario IV)

Dosismessung							Voxelbasierte Dosisberechnung						Modellbasierte Dosisberechnung					
A _{Mean} in mm	A _{Max} in mm	D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %	D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %	D99 in %	D95 in %	D _{Mean} in %	D _{IK} in %	D _{Max} in %		
Sinus-Trajektorien																		
1	28	28	4,1	1,4	0,5	0,1	2,1	0,0	-1,2	10,6	1,7	1,3	0,0	-2,3	-1,4	-0,5	-0,5	
2	22	22	0,7	-1,3	-1,4	-2,2	-1,0	-3,1	-2,0	0,2	1,1	1,0	0,0	-2,3	-1,0	-0,4	-0,4	
3	14	14	10,0	5,6	1,4	0,1	0,1	-1,0	3,1	1,6	1,5	1,3	0,0	-1,2	-0,5	-0,3	-0,3	
4	7	7	9,0	5,5	1,9	0,6	2,1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,1	
5	3	3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,0	+1,2	0,1	-0,1	0,0	
Cosinus ²ⁿ -Trajektorien																		
1	28	28	7,1	2,6	0,9	0,6	1,2	0,8	2,0	0,1	-0,3	-0,2	0,0	-3,5	-2,6	-0,7	-0,6	
2	22	22	9,0	3,9	1,9	1,3	1,5	0,3	1,5	0,4	1,1	1,7	0,0	-3,5	-1,9	-0,5	-0,5	
3	14	14	17,8	9,3	4,0	1,6	2,0	2,8	1,4	0,7	0,4	0,6	0,0	-2,3	-0,9	-0,3	-0,3	
4	7	7	12,4	6,3	-1,6	1,0	0,3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,0	-1,2	-0,2	-0,1	-0,1	
5	3	3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,0	1,2	+0,1	-0,1	0,0	
Patienten-Trajektorien																		
1	6	8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
2	8	11	9,0	6,6	1,2	0,5	0,2	-4,9	2,2	2,3	1,8	2,2	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	
3	10	14	-11,1	-9,1	-1,2	0,9	-0,7	-10,5	-0,8	0,0	1,1	0,6	0,0	-1,2	-0,7	-0,2	-0,1	
4	13	18	9,3	5,5	0,7	0,0	-0,2	1,5	-0,4	-0,2	0,1	0,3	0,0	-1,2	-1,0	-0,2	-0,2	
5	17	26	-5,2	-4,6	0,0	1,9	0,7	-5,2	-0,6	0,4	0,1	0,7	0,0	-3,5	-2,2	-0,5	-0,4	
Modulierte Sinus-Trajektorien																		
1	23	31	-1,3	-1,1	0,9	2,2	0,9	1,6	-0,3	1,4	1,8	1,6	0,0	-3,5	-3,2	-0,7	-0,6	
2	23	34	1,6	1,1	1,4	1,9	0,9	1,1	-0,8	1,8	1,5	1,8	0,0	-3,5	-2,6	-0,6	-0,5	
3	23	27	0,8	2,7	2,6	2,8	1,4	1,2	-0,1	2,8	2,3	2,9	0,0	-2,3	-1,4	-0,5	-0,5	
Dosisänderung insgesamt																		
MW			4,9	2,3	1,1	0,9	0,8	-1,2	0,1	0,1	1,1	1,2	0,0	-1,7	-1,2	-0,3	-0,3	
STD			7,4	4,8	1,4	1,2	1,0	3,8	1,6	3,3	0,8	0,8	0,0	1,6	1,0	0,2	0,2	

Anhang: Im Rahmen dieser Arbeit zitierte Publikationen des Autors

- Richter A, Wilbert J, Baier K, Flentje M and Guckenberger M 2010 Feasibility study for markerless tracking of lung tumors in stereotactic body radiotherapy Int J Radiat Oncol Biol Phys 78 618-27
- Richter A, Sweeney R, Baier K, Flentje M and Guckenberger M 2009 Effect of breathing motion in radiotherapy of breast cancer: 4D dose calculation and motion tracking via EPID Strahlenther Onkol 185 425-30
- Richter A, Baier K, Meyer J, Wilbert J, Krieger T, Flentje M and Guckenberger M 2008a Influence of increased target dose inhomogeneity on margins for breathing motion compensation in conformal stereotactic body radiotherapy BMC Med Phys 8 5
- Richter A, Hu Q, Steglich D, Baier K, Wilbert J, Guckenberger M and Flentje M 2008b Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation Radiat Oncol 3 42
- Richter A, Wilbert J, Guckenberger M, Baier K, Meyer J and M. F 2006 Ein System zum Monitoring von intrafraktionellen Patientenbewegungen. In: 12. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, (Dresden: Strahlentherapie und Onkologie)
- Baier K, Wilbert J, Richter A, Guckenberger M and M. F 2007 Online-Erfassung des Bestrahlungsfeldes während der Behandlung. In: 13. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, (Hannover: Strahlentherapie und Onkologie)
- Guckenberger M, Baier K, Polat B, Richter A, Krieger T, Wilbert J, Mueller G and Flentje M 2010 Dose-response relationship for radiation-induced pneumonitis after pulmonary stereotactic body radiotherapy Radiother Oncol 97 65-70
- Guckenberger M, Krieger T, Richter A, Baier K, Wilbert J, Sweeney R A and Flentje M 2009 Potential of image-guidance, gating and real-time tracking to improve accuracy in pulmonary stereotactic body radiotherapy Radiother Oncol 91 288-95
- Guckenberger M, Weininger M, Wilbert J, Richter A, Baier K, Krieger T, Polat B and Flentje M 2007a Influence of retrospective sorting on image quality in respiratory correlated computed tomography Radiother Oncol 85 223-31
- Guckenberger M, Wilbert J, Meyer J, Baier K, Richter A and Flentje M 2007b Is a single respiratory correlated 4D-CT study sufficient for evaluation of breathing motion? Int J Radiat Oncol Biol Phys 67 1352-9

-
- Guckenberger M, Wilbert J, Richter A, Baier K and Flentje M 2010 Potential of adaptive radiotherapy to escalate the irradiation dose in combined radiochemotherapy of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) Int J Radiat Oncol Biol Phys accepted
- Meyer J, Richter A, Baier K, Wilbert J, Guckenberger M and Flentje M 2006 Tracking moving objects with megavoltage portal imaging: a feasibility study Med Phys 33 1275-80
- Meyer J, Wilbert J, Baier K, Guckenberger M, Richter A, Sauer O and Flentje M 2007 Positioning accuracy of cone-beam computed tomography in combination with a HexaPOD robot treatment table Int J Radiat Oncol Biol Phys 67 1220-8
- Wilbert J, Meyer J, Baier K, Guckenberger M, Herrmann C, Hess R, Janka C, Ma L, Mersebach T, Richter A, Roth M, Schilling K and Flentje M 2008 Tumor tracking and motion compensation with an adaptive tumor tracking system (ATTS): system description and prototype testing Med Phys 35 3911-21

Thesen

1. Das Ziel der Strahlentherapie ist eine möglichst hohe lokale Tumorkontrolle zu erreichen und gleichzeitig die Nebenwirkung im umliegenden Gewebe zu minimieren.
2. Mit der Entwicklung moderner Bestrahlungstechniken können hochkonformale Dosisverteilungen mit sehr steilen Dosisgradienten zwischen Zielvolumen und umliegendem Gewebe realisiert werden. Lagerungs- und Bewegungsunsicherheiten nehmen Einfluss auf die Präzision der Bestrahlung und die im Gewebe akkumulierte Dosis.
3. Die Tumorbeweglichkeit kann interfraktionell mit wiederholter CT-Bildgebung sowie intrafraktionell mit dem 4D CT und dem neu vorgestellten MV Tracking erfasst werden. Auf Basis dieser Daten erfolgt die Bestimmung der akkumulierten Dosis.
4. Physiologische Variationen der Patientenanatomie werden hauptsächlich durch die Atmung und durch eine Volumenänderung des Tumors oder der umliegenden Organe verursacht. Die Amplituden und die Tumormittelposition variieren intrafraktionell bei unregelmäßiger Atmung, was eine regelmäßige oder kontinuierliche Überwachung der Tumorbeweglichkeit erfordert.
5. Eine neu entwickelte Kalibrierungsmethode, die eine direkte Dosisberechnung im Conebeam-CT ermöglicht, zeigte, dass eine reproduzierbare Blasen- und Rektumfüllung die Bestrahlungsgenauigkeit erhöht
6. Für unregelmäßige Bewegungsmuster wird im 4D CT nicht die maximale sondern die mittlere Bewegungsamplitude abgebildet. Die im 4D CT erfasste Bewegung ist von der momentanen Bewegungsamplitude des Tumors während der Bildgebungsphase abhängig.
7. Amplitude und Form des Bewegungsmusters sowie die Steilheit des Dosisgradienten haben wesentliche Einflüsse auf die Bestimmung der akkumulierten Dosis.

-
8. Die Herdranddosis ist eine therapeutisch relevante Größe, um eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen. Steigende Bewegungsamplituden führen zu einer Reduktion der Dosis am Zielvolumenrand und einer Verwischung von steilen Dosisgradienten.
 9. Bei Verwendung des neu entwickelten OPT Konzepts muss nicht die komplette Bewegungsamplitude mit zusätzlichen Sicherheitssäumen ausgeglichen werden, um den bewegungsbedingten Dosisverlust zu kompensieren.
 10. Der modellbasierte Ansatz eignet sich, um verschiedene Parameter der Bewegung und Bestrahlungstechnik beliebig zu variieren, um wesentliche Einflussparameter und Zusammenhänge zu bestimmen. Das voxelbasierte Modell stellt jedoch den erfolgversprechenderen Ansatz dar, um die akkumulierte Dosis auch im Patientenmodell zu bestimmen.
 11. Mit dem entwickelten Bewegungsphantom kann erstmalig der Einfluss der Bewegung auf den Gesamtprozess (Bildgebung, Dosisberechnung und –messung) systematisch untersucht und bewertet sowie unterschiedliche Bewegungsszenarien und Kompensationstechniken experimentell realisiert und die berechnete mit der gemessenen Dosis verglichen werden.

Veitshöchheim, den 26. Oktober 2010

Erklärung zur Selbständigkeit

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführte Personen in der jeweils beschriebenen Weise entgeltlich/unentgeltlich*) geholfen:

--- keine ---

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalte der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich bin darauf hingewiesen worden, dass die Unrichtigkeit der vorstehenden Erklärung als Täuschungsversuch angesehen wird und den erfolglosen Abbruch des Promotionsverfahrens zu Folge hat.

Veitshöchheim, den 26. Oktober 2010